ラジカット内用懸濁液 2.1%

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.5　臨床に関する概括評価

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 5
2.5　臨床に関する概括評価 8
2.5.1　製品開発の根拠 8
2.5.1.1　筋萎縮性側索硬化症に対するエダラボンの科学的背景 8
2.5.1.2　ALS の臨床的／病態生理学的側面 9
2.5.1.2.1　病態生理 9
2.5.1.2.2　症状 10
2.5.1.2.3　予後 11
2.5.1.2.4　患者数 11
2.5.1.2.5　診断基準 11
2.5.1.2.6　治療法 12
2.5.1.3　ラジカット静注剤の臨床試験及び市販後の使用経験 12
2.5.1.4　MT-1186 内用懸濁液の臨床開発計画 13
2.5.1.4.1　MT-1186 内用懸濁液の開発経緯 13
2.5.1.4.2　MT-1186 内用懸濁液開発における [redacted] 相談の経緯 16
2.5.1.4.3　臨床データパッケージ 18
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 19
2.5.2.1　製剤開発の概要 19
2.5.2.2　薬物動態に及ぼす食事の影響 19
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 20
2.5.3.1　薬物動態 20
2.5.3.1.1　吸収，分布，代謝，排泄 20
2.5.3.1.2　ラジカット静注剤と MT-1186 内用懸濁液の生物学的同等性 21
2.5.3.1.3　内因性要因 21
2.5.3.1.4　外因性要因 23
2.5.3.2　薬力学 25
2.5.3.2.1　酸化ストレスに対する *in vitro* 阻害作用 25
2.5.3.2.2　酸化ストレスに対するラジカット静注剤の阻害作用 25
2.5.3.2.3　ラジカット静注剤の薬物動態／薬力学関係 25
2.5.3.2.4　MT-1186 内用懸濁液の薬物動態／薬力学関係 26
2.5.3.2.5　QT/QTc 間隔 26
2.5.4　有効性の概括評価 27
2.5.4.1　ALS に対するラジカット静注剤の有効性に関する要約 27
2.5.4.1.1　第 III 相試験における有効性評価項目 27

2.5.4.1.2　1 回目の検証的試験（MCI186-16 試験）.....28
2.5.4.1.3　2 回目の検証的試験（MCI186-19 試験）.....28
2.5.4.2　ALS に対する MT-1186 内用懸濁液の有効性.....30
2.5.4.2.1　MT-1186 内用懸濁液とラジカット静注剤における生物学的同等性（MT-1186-J03 試験）.....30
2.5.4.2.2　MT-1186-A01 試験.....32
2.5.4.3　MT-1186 内用懸濁液とラジカット静注剤の有効性の比較.....35
2.5.4.3.1　解析集団の設定.....36
2.5.4.3.2　MT-1186-A01 試験全体における探索的な有効性の検討結果.....40
2.5.4.3.3　MT-1186-A01 試験の日本人の集団と MCI186-19 試験の有効性の比較.....43
2.5.4.4　部分集団における有効性の結果の比較.....50
2.5.4.5　用法及び用量の推奨に重要な臨床情報の解析.....50
2.5.5　安全性の概括評価.....51
2.5.5.1　一般的な安全性情報.....51
2.5.5.2　第 I 相臨床試験の安全性に関する要約.....51
2.5.5.2.1　MT-1186-J01 試験.....51
2.5.5.2.2　MT-1186-J02 試験.....52
2.5.5.2.3　MT-1186-J03 試験.....52
2.5.5.2.4　MT-1186-J04 試験.....52
2.5.5.2.5　MT-1186-J05 試験.....53
2.5.5.2.6　MT-1186-J06 試験.....53
2.5.5.2.7　MT-1186-Z-101 試験.....53
2.5.5.3　ALS 患者に対する第 III 相臨床試験の安全性に関する要約.....53
2.5.5.3.1　ALS 患者に対する総括的安全性評価計画.....53
2.5.5.3.2　安全性評価集団における曝露量，人口統計学的特性，ALS のベースライン特性及び被験者の内訳.....55
2.5.5.3.3　有害事象の解析.....56
2.5.5.3.4　臨床検査値の評価.....72
2.5.5.3.5　バイタルサイン及び 12 誘導心電図.....72
2.5.5.3.6　コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）.....72
2.5.5.3.7　感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚）.....73
2.5.5.4　特別な患者集団及び状況下における安全性.....73
2.5.5.4.1　内因性要因.....73
2.5.5.4.2　外因性要因.....73
2.5.5.4.3　薬物相互作用.....73
2.5.5.4.4　妊婦及び授乳婦への使用.....73
2.5.5.4.5　過量投与.....73

2.5.5.4.6　薬物乱用 74
2.5.5.4.7　離脱症状及び反跳現象 74
2.5.5.4.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 74
2.5.5.4.9　腎機能障害患者への投与 74
2.5.5.4.10　肝機能障害患者への投与 74
2.5.5.5　市販後のデータ 74
2.5.5.6　ALS 患者に対する第 III 相臨床試験の長期安全性に関する要約 75
2.5.5.6.1　ALS 患者に対する総括的長期安全性評価計画 75
2.5.5.6.2　長期安全性評価集団における曝露量，人口統計学的特性，ALS のベースライン特性及び被験者の内訳 76
2.5.5.6.3　有害事象の解析（長期安全性評価集団） 76
2.5.5.6.4　臨床検査値の評価（長期安全性評価集団） 88
2.5.5.6.5　バイタルサイン及び 12 誘導心電図（長期安全性評価集団） 88
2.5.5.6.6　コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）（長期安全性評価集団） 88
2.5.5.6.7　感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚）（長期安全性評価集団） 89
2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における長期安全性 89
2.5.5.7.1　内因性要因（長期安全性評価集団） 89
2.5.5.7.2　外因性要因（長期安全性評価集団） 89
2.5.5.7.3　胃瘻患者への投与（長期安全性評価集団） 89
2.5.5.7.4　過量投与（長期安全性評価集団） 89
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 90
2.5.6.1　治療の背景 90
2.5.6.1.1　疾患又は症状 90
2.5.6.1.2　現行の治療 90
2.5.6.2　ベネフィット 90
2.5.6.2.1　ラジカット静注剤と同様の ALS に対する機能障害の進行抑制効果 90
2.5.6.2.2　患者，介護者，医療従事者の負担軽減 91
2.5.6.2.3　治療可能な患者の拡大 91
2.5.6.2.4　患者背景を問わず用量調節不要で使用可能 92
2.5.6.2.5　医療従事者の針刺し事故のリスク低減 92
2.5.6.2.6　長期投与の有効性及び安全性 92
2.5.6.3　リスク 93
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 93
2.5.7　参考文献 94

略語・略号一覧

以下の略語・略号一覧では，本文内，表及び図の中で使用する略語・略号を定義している．表及び図で略語・略号は定義していない．

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
%FVC	% Forced vital capacity	予想努力性肺活量
•OH	Hydroxyl radical	ヒドロキシルラジカル
3NT	3-nitrotyrosine	3-ニトロチロシン
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
ADR	Adverse drug reaction	副作用
AIS	Acute ischemic stroke	脳梗塞急性期
ALS	Amyotrophic lateral sclerosis	筋萎縮性側索硬化症
ALSAQ40	ALS assessment questionnaire-40 items	筋萎縮性側索硬化症評価質問票-40 項目
ALSFRS-R	Revised ALS functional rating scale	筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改定版
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	Area under the plasma concentration-time curve from zero up to the last measurable time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the plasma concentration-time curve from time 0 to infinity	投与開始から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	—
BID	Twice a day	1 日 2 回
BMI	Body mass index	ボディマス指数
CI	Confidence interval	信頼区間
C_{max}	Maximum plasma concentration after administration	最高血漿中濃度
CNS	Central nervous system	中枢神経系
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CSF	Cerebrospinal fluid	脳脊髄液
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	コロンビア自殺評価スケール
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
Definite or Probable/ EESP/2y	EESP patients with Definite or Probable ALS diagnosis based on the El Escorial and revised Airlie House diagnostic criteria who are within two years of initial ALS symptom onset	El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準に基づき，ALS 確実又は ALS 可能性高し，かつ EESP，かつ発症後 2 年以内
ECG	Electrocardiogram	心電図
EESP	Efficacy expected subpopulation	有効性を期待できる部分集団

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
EFNS	European Federation of Neurological Societies	欧州神経学会連合
FALS	Familial ALS	家族性筋萎縮性側索硬化症
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HNE	4-hydroxy-2,3-nonenal	4-ヒドロキシ-2,3-ノネナール
IND	Investigational new drug	新薬臨床試験開始届
k_{el}	Elimination rate constant	消失速度定数
LFT	Liver function test	肝機能検査
LMN	Lower motor neuron	下位運動ニューロン
LOCF	Last observation carried forward	最終観察値補完法
LS	Least-squares	最小二乗
LS mean	Least-squares mean	最小二乗平均値
LSMD	LS Mean difference	最小二乗平均値の差
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/Japanese version	医薬規制用語集日本語版
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
NGT	Nasogastric tube	経鼻胃管チューブ
NOAEL	No observed adverse effect level	無毒性量
OAT	Organic anion transporter	—
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PEG	Percutaneous endoscopic gastrostomy	経皮的内視鏡下胃瘻造設術
P-gp	P-glycoprotein	—
PK	Pharmacokinetic(s)	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
QoL	Quality of life	生活の質
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT 間隔
RIG	Radiologically inserted gastrostomy	放射線誘導下胃瘻造設術
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画書
SAF	Safety Analysis Population	安全性解析対象集団
SALS	Sporadic ALS	孤発性筋萎縮性側索硬化症
SD	Standard deviation	標準偏差
SOC	System organ class	器官別大分類
SULT	Sulfotransferase	スルホトランスフェラーゼ
TEAE	Treatment-emergent adverse event	治験治療下で発現した有害事象
TESAE	Treatment-emergent serious adverse event	治験治療下で発現した重篤な有害事象
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UMN	Upper motor neuron	上位運動ニューロン

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
Vss	Observed mean volume at steady state	定常状態における平均分布容積

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　筋萎縮性側索硬化症に対するエダラボンの科学的背景

エダラボンは，田辺三菱製薬株式会社（以下，申請者）が神経保護剤として開発したフリーラジカルスカベンジャーである．エダラボンは，脳梗塞急性期（以下，AIS）に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善を効能又は効果として 2001 年に商品名「ラジカット®注 30 mg」として日本で初めて承認され，2010 年に「ラジカット®点滴静注バッグ 30 mg」が承認された．脳梗塞急性期に対する用法及び用量は，エダラボン 30 mg を 30 分かけて 1 日 2 回点滴静注し，投与期間は 14 日以内とした [1]．エダラボンは，筋萎縮性側索硬化症（以下，ALS）の治療薬としても，ALS における機能障害の進行抑制を効能又は効果として 2015 年 6 月に日本で承認され [1]，続いて 2015 年 12 月に韓国で承認され，2017 年 5 月に米国で商品名「RADICAVA®」として承認された．その後，2018 年 10 月にカナダ，2019 年 1 月にスイス，2019 年 7 月に中国，2020 年 7 月にインドネシア，2021 年 4 月にタイ及び 2021 年 12 月にマレーシアで承認された．ラジカット静注剤（以下，既承認薬）の ALS に対する用法及び用量は，エダラボン 60 mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注する投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし，これを繰り返す．第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し，第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する．

ALS は，脳及び脊髄の運動ニューロンが選択的に変性・消失していく進行性の神経変性疾患である．運動ニューロンの変性により症状が急速に進行し，運動機能の喪失を引き起こす．ほとんどの患者が日常生活動作の支援を必要とし，疾患が進行すると，呼吸困難になり，最終的に呼吸不全に至る．この呼吸不全が ALS における主な死因である [2]．

病態の発症や進展に大きく影響を及ぼす運動ニューロン変性の原因は不明であるが，運動ニューロンの変性及びグリア細胞等の機能障害に酸化ストレスが主要な役割を果たしており，ALS における運動機能の悪化をもたらすことが複数の研究で示唆されている [3),4)]．D'Amico ら [4)]は，多くの酸化ストレスの原因として，農薬，重金属，軍隊，プロスポーツ，過度な身体活動，慢性頭部外傷及び特定の食物や喫煙などの可能性が高いと報告している．ALS の進行に伴い，栄養欠乏，悪液質，精神的ストレス及び切迫呼吸不全により，酸化ストレスが更に増大する可能性がある．

ALS を適応症としたエダラボンの開発は，酸化ストレスに対する神経細胞障害の保護効果を確認した非臨床試験などのエビデンスに基づいており，ヒドロキシルラジカル（•OH）を含むラジカル種がエダラボンにより消去されることを確認している試験及び酸化ストレスによる内皮細胞及び神経細胞障害をエダラボンが抑制した非臨床試験がある．これらにより，エダラボンは神経細胞の保護に加えて，アストロサイト，オリゴデンドロサイト及び内皮細胞を酸化ストレスによる障害から保護できることが示されている [5),6)]．

ALS の治療薬として，*N*-アセチルシステイン，セレギリン及び α-トコフェロール（ビタミン E）など，抗酸化ストレス活性を有するいくつかの化合物が臨床で検討された．しかし，い

ずれの臨床試験でも治療による臨床的ベネフィットを示すことはできなかった[7),8),9),10)]．これらの臨床試験で有効性を示せなかった理由の 1 つとして，大半の化合物が中枢神経系（以下，CNS）で十分な抗酸化作用を発揮する曝露量に達していない可能性が考えられる[4)]．対照的に，エダラボンは血液脳関門を通過し，CNS へ十分に移行する．イヌを用いた試験で，エダラボン濃度の脳脊髄液（以下，CSF）／血漿比は，投与後 0.5～3 時間で約 60%であった．これにより，中枢で抗酸化作用を発揮するには十分量が移行していることが示されている．

エダラボンによる AIS の治療に関しては，日本及びアジアで 10 年以上に渡って臨床経験が続けられている[11)]．

エダラボンに関するこれらの結果に基づいて，ALS 患者の機能低下を遅らせる有益な効果が示された．

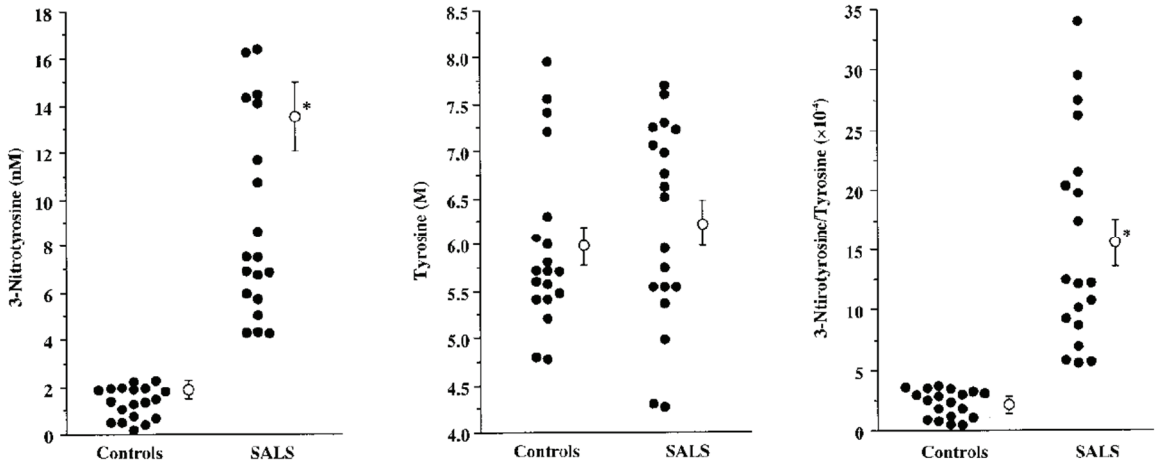
2.5.1.2　ALS の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1　病態生理

ALS は，家族性（familial）ALS（以下，FALS）又は孤発性（sporadic）ALS（以下，SALS）に分類されるが，患者の大多数（90%～95%）は家族歴なしに ALS を発症する．いずれの ALS 型も運動ニューロンの悪化が原因であり，SALS 及び FALS の両方で同様の症状がみられるため，臨床的にも病理学的にも区別できない[3)]．

2.5.1.1 で述べたように，運動ニューロンの変性及びグリア細胞等の機能障害の進行において，酸化ストレスが重大な役割を果たしており，ALS における運動機能の悪化につながることが複数の非臨床試験で示唆されている．運動ニューロン変性における酸化ストレスは，米国及び日本の ALS 患者で血液，尿，腰髄及び／又は CSF 中のイソプロスタン，8-ヒドロキシ-2'-デオキシグアノシン，4-ヒドロキシ-2,3-ノネナール（以下，HNE），酸化補酵素 Q10 及び 3-ニトロチロシン（以下，3NT）などの酸化ストレスのバイオマーカーの増加が報告され，重要な役割を担っている[12),13),14),15),16)]．ALS 患者では，すべての ALS 病期において HNE を指標とした血清中の過酸化脂質濃度が正常な対照被験者と比較して高かったことが Simpson らから報告され，酸化ストレスにより運動ニューロンの悪化が加速されることが示唆される[12)]．

酸化ストレスの過酸化たん白質バイオマーカーとしての 3NT の有用性は Beal らにより確認され，ALS 患者の腰髄及び胸髄で 3NT 濃度上昇が報告された[16)]．Tohgi らは，SALS 患者及び対照として神経学的に正常な患者を対象に，CSF 中の 3NT 濃度について検討した．SALS 患者では，3NT 濃度が対照より顕著に高かった（図 2.5.1.2－1）[17)]．そのほかに 3NT 濃度が増加する疾患としてファブリー病があり，この疾患で血管障害に対する酸化ストレスのバイオマーカーとして血漿中の 3NT が確立された[18)]．運動ニューロン機能障害を引き起こすパーキンソン病及びアルツハイマー病でも，CSF 及び血漿中の 3NT 濃度が高いことが報告された[19),20),21),22)]．そのため，多くの神経変性疾患で，3NT が酸化ストレスのバイオマーカーとして使用されている．



3NT　　チロシン　　3NT／チロシン

図 2.5.1.2－1　SALS 患者及び正常被験者（小手術に向けて腰椎麻酔を受けた神経学的に正常な患者）における CSF 中の 3NT，チロシン及び 3NT／チロシン比 [17)]

略語：SALS = 孤発性筋萎縮性側索硬化症；CSF = 脳脊髄液；3NT = 3-ニトロチロシン
白丸：平均値 ± SEM（棒線）.
*p < 0.0001 compared with controls using the Mann- Whitney U test.

申請者は，ALS に対するエダラボンの第 II 相試験（MCI186-12 試験，一部変更申請（ALS）5.3.5.1－2）において，3NT 濃度を評価した．ALS 患者におけるフリーラジカルスカベンジャーとしてのエダラボンは，CSF 中の 3NT 濃度を迅速かつ持続的に減少させた．

2.5.1.2.2　症状

ALS では，上位（一次）運動ニューロン及び下位（二次）運動ニューロンが選択的に変性し，機能障害をもたらす．上位運動ニューロン徴候としては，痙縮，腱反射亢進及び病的反射などの身体所見がみられる．下位運動ニューロン徴候では，筋力低下，筋萎縮及び筋線維束収縮などの身体所見がみられる．一般に，ALS の主症状として，感覚障害，膀胱・直腸障害，動眼神経機能障害及び褥瘡性潰瘍はみられないと言われている．発語及び嚥下に関与する筋肉をコントロールする運動ニューロンの障害は，構音障害及び嚥下障害をもたらし，呼吸筋を支配する運動ニューロンの障害は，呼吸障害を引き起こす．最終的に，ALS の進行に伴って呼吸不全を来し，ALS における主な死因となる．二次的症状としては，仮性球麻痺，流涎，高粘性の粘液分泌，情動不安定，痙攣，疼痛，コミュニケーション障害などの認知障害及び行動障害がみられる．ALS の臨床管理に関する欧州神経学会連合（EFNS）ガイドラインでは，患者のコミュニケーション能力維持及び自立性維持の重要性が強調されている [23),24)]．

ALS の進行期では，栄養補給のために，経皮的内視鏡下胃瘻造設術（以下，PEG）を用いる．また，呼吸機能を維持するために，非侵襲的な呼吸補助及び人工呼吸器も使用される．ALS の病後期では，気管切開により呼吸補助装置を使用する場合がある [25)]．

2.5.1.2.3　予後

ALS は，致死性の神経変性疾患であり，運動ニューロンの変性に続いて症状が急速に進行する．運動機能の喪失のために，ほとんどの患者が日常生活動作の支援を必要とし，進行すると呼吸困難になり，最終的に呼吸不全に至る．生存期間の中央値は，診断から 2〜3 年（又は症状の初回発現から 3〜4 年）であることが報告されている [26), 27), 28),29)]．また生存期間が 10 年を超える ALS 患者は約 10%存在する [30)]．

2.5.1.2.4　患者数

日本の難病情報センターのホームページ（http://www.nanbyou.or.jp）に掲載されている ALS における特定疾患医療受給者数は令和元年度で約 10,000 名であり，1 年間で新たに人口 10 万人当たり，約 1〜2.5 人が ALS を発症すると言われている．最も発症しやすい年齢層は 60〜70 歳代で，まれにより若い世代での発症もある．また，特定の職業の人に多いということはない．

2.5.1.2.5　診断基準

現在，国際的に最も広く受け入れられている ALS 診断基準は，1998 年に策定された El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準｛世界神経学連合（World Federation of Neurology）の運動ニューロン障害研究グループ（Motor Neuron Diseases Research Group）｝である [31)]．臨床研究を促進するためには，神経細胞がまだほぼ正常な早期の段階である ALS 発症後早期に信頼性の高い基準が必要であり，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準では，以下に示す 4 つの臨床的グレード｛El Escorial 基準改訂版から「ALS 疑い（Suspected ALS）」を削除｝に基づいて診断の確実性を分類している．

- 「ALS 確実（Definite ALS）」とは，球領域及び 2 つ以上の脊髄領域に上位運動ニューロン（以下，UMN）及び下位運動ニューロン（以下，LMN）の徴候があり，又は 3 つの脊髄領域に UMN 及び LMN の徴候があること．
- 「ALS 可能性高し（Probable ALS）」とは，少なくとも 2 つ以上の領域で UMN 及び LMN 徴候があり，更に，LMN 徴候より頭側に UMN 徴候があること．
- 「ALS 可能性高し検査陽性（Probable ALS – Laboratory supported）」とは，UMN 及び LMN 徴候が 1 つの領域のみにあるか，1 つの領域に UMN 徴候のみがある場合で，かつ 2 領域以上に筋電図で規定される LMN 徴候を認め，神経画像やその他の検査によって他疾患を除外できるもの．
- 「ALS 可能性あり（Possible ALS）」とは，1 つの領域のみに UMN 及び LMN 徴候を認めるか，若しくは UMN 徴候のみを 2 つ以上の領域に認めるもの，又は LMN 徴

候が UMN 徴候より頭側に認められるもの．「ALS 可能性高し検査陽性」がここで満たされないが，他の疾患が除外されているものと規定する．

既承認薬の開発において，第 III 相臨床試験の MCI186-19 試験は，「ALS 確実（Definite ALS）」及び「ALS 可能性高し（Probable ALS）」の被験者を登録し，診断の確度を高くすることで，6 ケ月間の二重盲検試験期間中に疾患進行が想定できるデザインとした．MT-1186 内用懸濁液（以下，本剤）の開発計画における MT-1186-A01 試験は，ALS 患者の広い集団を対象として安全性を評価するため，48 週間の非盲検試験として，「ALS 確実（Definite ALS）」，「ALS 可能性高し（Probable ALS）」，「ALS 可能性高し検査陽性（Probable ALS – Laboratory supported）」，又は「ALS 可能性あり（Possible ALS）」の被験者を対象に評価した．

なお，早期に診断するために電気生理を利用した新たな診断基準の報告もある [32]．

2.5.1.2.6　治療法

本邦では 1999 年に ALS の治療薬としてリルゾールが承認された．リルゾールは死亡又は気管切開までの時間において，90 日間の生存延長効果を示したが，筋力又は運動機能の改善は示されていない [33]．

点滴静注で投与するエダラボンは，ALS の治療薬として日本を始めとして，米国及びその他の国で承認されている（2.5.1.1）．エダラボンは，日常生活に介助が不要な日本人の ALS 患者を対象に実施した 6 ケ月間の無作為化，プラセボ対照，二重盲検試験で，筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版（以下，ALSFRS-R）スコアにより投与 24 週後の運動機能において統計学的に有意かつ臨床的に意義のある差を示した [34]．

しかし，長期にわたり頻回投与する点滴静注は，患者，介護者及び医療従事者にとって大きな負担となり，特に日本においては在宅治療への移行が難しく在宅治療を受けられないケースがある．加えて，筋萎縮に伴い血管の確保が難しくなること，注射という侵襲があることなどを理由に，利便性の高い製剤の開発が望まれているため，投与が容易で，より利便性の高い製剤を提供すべく，エダラボンの経口製剤を開発した．ALS 患者は嚥下困難を伴うことが多いため，経口固形製剤ではなく，より服用しやすい内用懸濁液を開発した．既承認薬が承認されて以来，ALS に対する新規の化合物は世界的にも承認されていない．

以上より，深刻かつ致死性の ALS に対して有効で利便性の高い経口製剤には，緊急かつ重大なアンメット・メディカル・ニーズがある．

2.5.1.3　ラジカット静注剤の臨床試験及び市販後の使用経験

申請者は，既承認薬の AIS を対象とした臨床試験を 8 試験（日本で 6 試験，韓国で 1 試験，及び欧州で 1 試験）及びクモ膜下出血を対象とした臨床試験を日本で 3 試験実施した．

また，第 I 相試験を 10 試験（日本で 7 試験，欧州で 3 試験）実施した．そのうち，軽度及

び中等度の腎機能障害を有する被験者（MCI-186-J22 試験），軽度及び中等度の肝機能障害を有する被験者（MCI-186-J23 試験），重度の肝機能障害を有する被験者（MCI-186-E05 試験）を対象とした試験に加え，健康被験者を対象とした薬物動態（以下，PK）試験（MCI-186-J24 試験）及び健康被験者を対象とした QT 試験（MCI-186-J25 試験）を既承認薬初回承認以降に実施した．

ALS に対する既承認薬の臨床開発は，AIS に対する既承認薬の上市後の 2001 年から開始した．安全性が確認された AIS の用法である，60mg/日の 14 日以内の静脈内投与に基づき，ALS に対する用法として，14 日間の投与期間及びその後の 14 日間の休薬期間を繰り返すこととした．既承認薬の ALS に対する臨床試験は第 II 相の 1 試験（MCI186-12 試験）及び第 III 相の 4 試験（MCI186-16 試験, MCI186-17 試験, MCI186-18 試験, MCI186-19 試験）を実施し，2.7.3.1.1.1 に要約している．すべての試験は日本で実施し，完了している．

申請者は，日本における既承認薬の ALS 患者を対象とした臨床試験を，以下の用法及び用量を用いて実施した：

- 第 1 クール：30 mg/30 分（MCI186-12 試験のみ）又は 60 mg/60 分を 1 日 1 回，14 日間連続して静脈内投与し，その後の 2 週間は休薬する．
- 第 2 クール以降：30 mg/30 分（MCI186-12 試験のみ）又は 60 mg/60 分を 1 日 1 回，2 週間のうち 10 日間静脈内投与し，その後の 2 週間は休薬する．

既承認薬の臨床試験においては，ALS 患者以外の 1,226 名及び ALS 患者 349 名に対して既承認薬を投与した．

2001 年の AIS に対する承認並びに 2015 年の ALS に対する承認以降，2021 年 4 月 3 日までに，市販後の使用経験として概算で AIS 患者約 187 万人及び ALS 患者約 11,400 人に既承認薬を投与した（5.3.6－3）．ALS 患者における既承認薬の市販後の使用経験に関する詳細情報は，新医療用医薬品に関する安全性定期報告書及び定期的ベネフィット・リスク評価報告（以下，PBRER）に示している（5.3.6—2 及び 5.3.6－3）．ALS に対する承認以降，既承認薬の使用経験からは，新たに注意喚起が必要になるような安全性への懸念は特定されなかった．

2.5.1.4　MT-1186 内用懸濁液の臨床開発計画

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施した．

2.5.1.4.1　MT-1186 内用懸濁液の開発経緯

本剤の臨床試験一覧を表 2.5.1.4－1 に示し，その開発の経緯を要約した．なお，ALS 患者を対象に本剤の安全性及び有効性を評価する 3 試験の第Ⅲ相臨床試験が実施中である（MT-1186-A02 試験，MT-1186-A03 試験及び MT-1186-A04 試験）．

表 2.5.1.4－1 MT-1186 内用懸濁液の臨床試験一覧

試験番号	試験区分	試験名	試験デザイン 対照の種類	対象／地域	被験者数 a) （エダラボン）	用法及び用量	投与期間	試験の目的	添付資料番号（評価/参考）
MT-1186-J01	第 I 相	エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした第 I 相試験（単回及び反復投与試験）	単盲検 プラセボ対照	健康成人男性（日本人及び白人）／日本	56 (42)	30, 60, 120, 200, 300 mg を単回経口投与 （空腹時又は朝食後 30 分）	1 日	液剤又は懸濁剤の単回又は反復投与での PK，安全性（人種，食事及び薬剤の溶出特性の違いによる PK への影響）	5.3.3.1－1 評価資料
				健康成人男性（日本人）／日本	18 (12)	120 及び 200 mg を反復経口投与 （朝食前 30 分）	5 日		
MT-1186-J03	第 I 相	健康成人被験者を対象としたエダラボン経口懸濁剤と静注製剤の生物学的同等性試験	非盲検 2 期クロスオーバー	健康成人（日本人）／日本	42 (42)	60 mg を 60 分間で単回点滴静脈投与 105 mg を単回経口投与	1 日	BE，PK，安全性	5.3.3.1－2 評価資料
MT-1186-J04	第 I 相	筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験	非盲検	ALS 患者（日本人）／日本	9 (9)	105 mg を単回経口投与	1 日	PK，安全性	5.3.3.2－1 評価資料
MT-1186-J05	第 I 相	胃瘻を造設した筋萎縮性側索硬化症患者を対象としたエダラボンの臨床薬理試験	非盲検	胃瘻を造設した ALS 患者（日本人）／日本	6 (6)	105 mg を胃瘻から単回投与	1 日	PK，安全性	5.3.3.2－2 評価資料
MT-1186-J02	第 I 相	エダラボンの経口投与における健康成人男性被験者を対象とした臨床薬理試験（薬物相互作用試験，用法の予備検討試験）	非盲検 上乗せ｛被相互作用薬単回投与，相互作用薬（エダラボン）反復投与｝ コホート 1	健康成人男性（日本人）／日本	66 (66)	120 mg を反復経口投与	5 又は 8 日	ロスバスタチン，シルデナフィル及びフロセミドを併用したときの PK，安全性	5.3.3.4－1 評価資料
			非盲検 クロスオーバー コホート 2	健康成人男性（日本人及び白人）／日本	18 (18)	100 mg を単回経口投与 （空腹時投与後朝食摂取なし，投与 1 時間後に高脂肪食摂取又は高脂肪食摂取 4 時間後投与）	1 日 計 3 日	食事による PK への影響，安全性	

表 2.5.1.4－1 MT-1186 内用懸濁液の臨床試験一覧（続き）

試験番号	試験区分	試験名	試験デザイン 対照の種類	対象／地域	被験者数 a) （エダラボン）	用法及び用量	投与期間	試験の目的	添付資料番号（評価/参考）
MT-1186-J06	第 I 相	エダラボンの経口投与における健康成人被験者を対象とした臨床薬理試験（食事の影響検討試験）	非盲検 5 期クロスオーバー	健康成人（日本人）／日本	16 (16)	105 mg を単回経口投与 （空腹時投与，高脂肪食摂取 8 時間後投与，低脂肪食摂取 4 時間後投与又は軽食摂取 2 時間後投与）	1 日 計 5 日	食事による PK への影響，安全性	5.3.3.4－2 評価資料
MT-1186-Z-101	第 I 相	健康成人被験者を対象として経口投与及び経鼻胃管投与したエダラボン経口剤の安全性，忍容性及び相対的バイオアベイラビリティを検討する第 I 相，無作為化，非盲検，クロスオーバー，単回投与試験	非盲検 2 期クロスオーバー	健康成人（日本人）／日本	36 (36)	105 mg を単回経口投与 105 mg を経鼻胃管チューブを介して単回投与	1 日	BA，PK，安全性	5.3.3.4－3 評価資料
MT-1186-A01	第 III 相	筋萎縮性側索硬化症患者を対象とした経口エダラボンの多施設共同，非盲検，長期安全性試験（第 III 相）	非盲検	ALS 患者／北米，欧州，日本	185 (185)	105 mg を 14 日間反復経口投与し，14 日間の休薬期間の後，14 日間の投与期間の中で 10 日間反復経口投与し 14 日間の休薬期間のサイクルを繰り返す （空腹時投与）	48 週間	安全性，有効性	24 週 5.3.5.2－1 48 週 5.3.5.2－2 評価資料

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；BA = バイオアベイラビリティ；BE ＝ 生物学的同等性；PK = 薬物動態；QTcF = Fridericia 式を用いた補正 QT 間隔

a)　エダラボン，プラセボ又は対照薬を投与された被験者数.

2.5.1.4.2　MT-1186 内用懸濁液開発における [redacted] 相談の経緯

2.5.1.4.2.1 [redacted]

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted] と[redacted] を実施した．[redacted] からの[redacted]．

- 本剤の[redacted]．
- [redacted]．

上記の見解を受けて，[redacted]

2.5.1.4.2.2 [redacted]

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted] と[redacted] を実施した．[redacted] 結果を提供し，この結果から[redacted] とのコメントを得た．また，[redacted] とのコメントを得た．なお，この[redacted] は 20[redacted] 年[redacted] 月に実施した[redacted] 相談[redacted] として，[redacted] に提出済みである．

2.5.1.4.2.3 [redacted] 相談[redacted]

20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted] と[redacted] 相談[redacted] にて，[redacted] 相談した．

相談の結果，[redacted] から次の助言を受けた．

- [redacted] 試験における[redacted]

[redacted]ことについて，受入れ可能と考える．また，[redacted]について，受入れ可能と考える．ただし，[redacted].

- [redacted].

上記の相談結果を踏まえて，[redacted]では，本剤の[redacted].

2.5.1.4.2.4　[redacted]相談[redacted]

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]と[redacted]相談[redacted]を実施し，[redacted]について相談した．

相談の結果，[redacted]から次の助言を受けた．

- [redacted]は，[redacted]であるが，以下の点について追加で説明する必要があると考える．
  - [redacted]

[redacted]，相談者の説明は[redacted]と考える．

- 相談者の[redacted]について受入れ可能と考えるが，[redacted]．
- [redacted]．

2.5.1.4.3　臨床データパッケージ

本承認申請においては，本剤の臨床薬理試験（MT-1186-J01，MT-1186-J02，MT-1186-J03，MT-1186-J04，MT-1186-J05，MT-1186-J06 及び MT-1186-Z-101），既承認薬の QT/心拍数で補正した QT 間隔（以下，QTc）に対する MCI-186-J25 試験及び ALS を対象とした長期安全性試験の MT-1186-A01 試験の計 9 試験を評価資料とした．既承認薬の腎機能障害患者の PK への影響を検討する MCI-186-J22 試験及び既承認薬の肝機能障害患者の PK への影響を検討する MCI-186-J23 試験及び MCI-186-E05 試験を参考資料とした．

MT-1186-A01 試験は 48 週までの臨床試験であるが，24 週までのデータを用いて承認申請することとし，48 週までのデータは追加データとして，PMDA に提出した．

なお，[redacted]．

上記臨床データパッケージにより，以下の効能又は効果で，本剤の承認申請を行うこととした．

【効能又は効果】

筋萎縮性側索硬化症（ALS）の機能障害の進行抑制

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発の概要

エダラボンを内用懸濁液として開発し，既承認薬と PK を比較する生物学的同等性試験（MT-1186-J03）を実施した．エダラボン 105 mg を含む内用懸濁液の最終製剤は，エダラボン 60 mg を 60 分間かけて静脈内投与する既承認薬に対して，AUC が生物学的同等性の基準を満たした．C_{max} は LS 幾何平均値の比の 90%CI の上限が生物学的同等性を示す範囲上限を上回ったが，LS 幾何平均値の比とその 90%CI の下限は範囲内に収まり，既承認薬の PK プロファイルを下回らなかった（2.5.3.1.2）．

エダラボンを含有する内用懸濁液の開発の過程で，開発早期には [redacted] へエダラボンを溶解又は懸濁させた製剤を用いた．MT-1186-J03 試験で使用し，既承認薬の用法及び用量（60 mg を 60 分かけて静脈内投与）と比較したエダラボンの内用懸濁液の最終製剤は，エダラボン 105 mg に加えて，添加剤としてポリビニルアルコール，キサンタンガム，亜硫酸水素ナトリウム，L-システイン塩酸塩水和物，水酸化ナトリウム，リン酸，シメチコンエマルション，D-ソルビトール，及び精製水を含有している．MT-1186-J03 試験後に実施したすべての試験で同じ最終製剤を使用したため，製剤処方に関するバイオアベイラビリティ試験及び生物学的同等性試験は実施していない（2.7.1.2.2）．

MT-1186-J03 試験向けに治験薬を製造して以降 [redacted] は変更していないが，MT-1186-A01 試験向け治験薬の製造から，製造場所及び製造スケールを変更している．ただし，[redacted] に変更はない．製法変更に関する FDA のガイダンス（SUPAC-IR）及び平成 25 年 4 月 19 日付け事務連絡「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験に係る考え方等について」に従い，製造場所及び製造スケールの変更 [redacted] （2.7.1.3.1）．

2.5.2.2　薬物動態に及ぼす食事の影響

MT-1186-J01 試験，MT-1186-J02 試験及び MT-1186-J06 試験において，食事のタイミング及び食事の種類又は摂取カロリーを含め，本剤の PK に対する食事の影響を検討したところ，食事の種類又は摂取カロリーに応じて，投与時を起点とした食事のタイミングが重要であることが示された．高脂肪食摂取 30 分後に，エダラボンを [redacted] に懸濁させて 200 mg を投与した場合，高脂肪食摂取 4 時間後に最終製剤と同じ組成の処方でエダラボン 100 mg を投与した場合，低脂肪食摂取 2 時間後に最終製剤でエダラボン 105 mg を投与した場合のいずれにおいても，C_{max} 及び AUC が減少した．最終製剤で投与したエダラボン 105 mg の PK パラメータに関して，高脂肪食摂取 8 時間後，低脂肪食摂取 4 時間後，又は軽食（カロリー補給溶液）摂取 2 時間後の投与を空腹時投与と比較したところ，違いは認められなかった．高脂肪食摂取 1 時間前に最終製剤と同じ組成の処方でエダラボン 100 mg を投与した場合の C_{max} 及び AUC は，空腹下の C_{max} 及び AUC と比較してわずかに小さかったが，食事の影響ではなく，PK データのばらつきによる可能性が高いと考えられた．以上の結果は，エダラボンの経口投

与は食事の影響を受けるため，高脂肪食摂取後 8 時間，低脂肪食摂取後 4 時間，軽食摂取後 2 時間を経過した空腹状態で，食事の 1 時間以上前に投与する必要があることを示している（2.7.1.3.2）.

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

エダラボンを投与後の血漿及び尿から検出された主な代謝物は硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体である．血漿中では硫酸抱合体が主要代謝物であり，エダラボンは最終的に主にグルクロン酸抱合体，次いで硫酸抱合体として尿中に排泄される．硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体には薬理活性がないことから，本項では主にエダラボン未変化体の PK について評価した．

2.5.3.1.1　吸収，分布，代謝，排泄

エダラボンは，*in vitro* での Caco-2 細胞単層膜を用いた評価で高い膜透過性を示し，排泄トランスポーターである P-glycoprotein（以下，P-gp）や breast cancer resistance protein（以下，BCRP）の寄与は小さいと考えられる．また，エダラボンは高い溶解性を示す．経口投与されたエダラボンは速やかに吸収され，用量にかかわらず，最高血漿中濃度到達時間（以下，t_{max}）は 1 時間未満であった．反復投与により蓄積はほとんど認められなかったが，C_{max} 及び AUC は，30～300 mg の範囲で用量比以上に増加した．エダラボン 105 mg の経口投与を 60 mg の静脈内投与と比較した場合，エダラボンの吸収率は 77%以上であり，平均生物学的利用率は約 57%であった．

エダラボンのヒト血清たん白結合率は 91%～92%と高く，エダラボンの主な代謝物である硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体のたん白結合率は，それぞれ 99%及び 36%～39%である．既承認薬 60 mg を 60 分間かけて静脈内投与したときの定常状態における分布容積（以下，V_{ss}）の平均値は 63.1 L である．V_{ss} は細胞外液量（体重 70 kg のヒトで 18.2 L）を超えていたことから，エダラボンが組織内に分布することが示唆される [35]．非臨床 PK 試験の結果より，エダラボンは静脈内投与により，投与後すぐに全身循環に入ったのち速やかに組織へ移行することが示され，CSF 中でもエダラボン未変化体の濃度は投与後 15 分以降でほぼ定常状態に達し，血漿中濃度に対して 50%～65%で存在する．

エダラボンからグルクロン酸抱合体への代謝には，肝臓，腎臓及びその他の臓器での複数のウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（以下，UGT）分子種が介在している．一方の硫酸抱合体は，スルホトランスフェラーゼによって生成される．本剤の経口投与後は，既承認薬の静脈内投与した場合に対して，代謝物の AUC が約 30%～70%高いが，経口投与と静脈内投与で認められた代謝プロファイルは，ほぼ同じであった．

経口投与後にエダラボン未変化体とその代謝物は，投与後 48 時間までに投与量の約 70%が尿中に排泄される．主にグルクロン酸抱合体であり，投与量の約 60%及び尿中排泄量全体の約

90%を占める．投与量の約 5%～10%が硫酸抱合体として尿中に排泄され，未変化体として尿中に排泄されるのは投与用量の 1%未満である．エダラボン未変化体及びその代謝物の尿中排泄率は，経口投与と静脈内投与の間で同程度であり，排泄経路に違いがないことが示された．*In vitro* 試験により，硫酸抱合体は加水分解されてエダラボン未変化体に戻り，その後にヒトの腎臓でグルクロン酸抱合体に変換されてから尿中に排泄されることが示唆されている（2.7.2.3.1）．

2.5.3.1.2　ラジカット静注剤と MT-1186 内用懸濁液の生物学的同等性

既承認薬に対して生物学的同等性を示すエダラボンの内用懸濁液の目標用量を，経口投与及び静脈内投与による PK データ（用量範囲：30～300 mg）から求め，105 mg のエダラボンを含む MT-1186 内用懸濁液は，既承認薬 60 mg を 60 分かけて静脈内投与した場合と同等のエダラボン未変化体の AUC を示す用量であると推定した．

日本人健康被験者 42 名を対象に，本剤のエダラボン 105 mg の経口投与と既承認薬のエダラボン 60 mg/60 分の静脈内投与をクロスオーバー法で比較する MT-1186-J03 試験を実施した．本剤を投与後，エダラボンは速やかに吸収され，t_{max} の中央値は 0.50 時間であった．既承認薬静脈内投与後の t_{max} の中央値は，静脈内投与開始後 1.00 時間（投与終了時）であった．経口投与及び静脈内投与のエダラボン未変化体の血漿中濃度推移は，非常に類似していた（2.7.2.2.2.3）．本剤の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$は，既承認薬に対して生物学的同等性の基準を満たした｛LS 幾何平均値の比（90%CI）：0.974（0.914, 1.038）及び 0.977（0.917, 1.041）｝．既承認薬と比較した本剤の C_{max} について，LS 幾何平均値の比及びその 90% CI の下限値は生物学的同等性の範囲内であったが，90% CI の上限値は，計画時の想定通り生物学的同等性の基準上限 1.25 を上回っていた｛LS 幾何平均値の比（90% CI）：1.217（1.090, 1.359）｝（2.7.2.2.2.3）．C_{max} は経口投与後の方がわずかに高かったが，このようなわずかな上昇は一過性であり，既承認薬と比較して，本剤の安全性又は有効性に対して臨床的に重大な影響を及ぼすことはないと考えられる．

硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体のいずれも，本剤投与後の血漿中濃度は，既承認薬投与後より高かったが，血漿中暴露量（AUC）は 2 倍以内であった（2.7.2.3.3.2）．ただし，これらの代謝物は不活性であり，非臨床毒性試験における無毒性量（以下，NOAEL）での曝露量に照らして十分な安全域があること（2.6.6.9.4）から，本剤投与後の差が臨床に影響を及ぼすことはないと考えられる．

2.5.3.1.3　内因性要因

2.5.3.1.3.1　人種

MT-1186-J01 試験及び MT-1186-J02 試験において，日本人と白人の被験者間で PK に顕著な差は認められず，各 PK パラメータの分布範囲は類似していた（2.7.2.3.3.7.4）．

2.5.3.1.3.2　体重

静脈内投与及び経口投与において，体重と $AUC_{0-\infty}$に負の関連が認められた（MT-1186-J03 試験）．PK に与える体重の影響の程度は，静脈内投与及び経口投与のいずれでも同程度であることから，静脈内投与と経口投与の間でエダラボン未変化体の AUC が同等であったことに対して，体重は有意な影響を及ぼさない．既承認薬では体重に応じた用量調整は不要であるため，既承認薬の静脈内投与と同様に，同じエダラボン 105 mg の内用用量を体重に関係なく患者に適用可能であることが示唆された．母集団薬物動態解析によって，体重がクリアランス及び分布容積に対して統計学的に有意な共変量として見出されたが，静脈内投与と経口投与の間で AUC が同等であることに体重は影響を与えないことが示された（2.7.2.3.3.7.1）．

2.5.3.1.3.3　性別

本剤の PK に及ぼす性別の影響を検討することを目的とした臨床薬理試験は実施していない．MT-1186-J03 試験では，女性におけるエダラボン未変化体の全身曝露量が男性より高い傾向を示したが，体重差によるものであると考えられ，静脈内投与と経口投与との間で AUC が同等であることは，性別によって影響を受けなかった．既承認薬の開発過程で性別の影響を評価しており，エダラボンの PK に性別は顕著な影響を及ぼさないことが示され，既承認薬及び本剤を統合した母集団薬物動態解析においても，性別は統計学的に有意な共変量として見出されなかった（2.7.2.3.3.7.2）．

2.5.3.1.3.4　年齢

本剤の PK に及ぼす年齢の影響を検討することを目的とした臨床薬理試験は実施していない．MT-1186-J04 試験，MT-1186-J05 試験及び MT-1186-A01 試験で 79 歳までの ALS 患者が組み入れられたが，20 歳から 45 歳までの健康被験者で観察されたエダラボン未変化体の PK と比較して明らかな差は認められなかった．既承認薬の開発過程で年齢の影響を評価しており，エダラボンの PK に年齢の明らかな影響は認められておらず，既承認薬及び本剤を統合した母集団薬物動態解析においても，年齢は統計学的に有意な共変量として見出されなかった（2.7.2.3.3.7.3）．

2.5.3.1.3.5　腎機能／肝機能障害

既承認のエダラボン 30 mg を 60 分かけて静脈内投与したとき，エダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，腎機能が正常な被験者と比較して，軽度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 1.15 倍及び 1.20 倍，中等度の腎機能障害を有する被験者でそれぞれ 1.25 倍及び 1.29 倍であり，エダラボン静脈内投与後の PK に対する影響は小さく，臨床的に意義のある影

響ではないと考えられた. したがって, 腎機能障害は吸収過程に影響を及ぼさないと考えられ, エダラボンは吸収された後には静脈内投与後と同様に消失することから, 軽度から中等度の腎機能障害を有する患者に対して本剤を投与した時の PK への影響はわずかであり，用量調節は必要ないと考えられる（2.7.2.3.3.7.5）．エダラボンの PK に対する重度の腎機能障害の影響については検討していない.

既承認のエダラボン 30 mg を 60 分かけて静脈内投与したとき，エダラボン未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値は，肝機能が正常な被験者と比較して，軽度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 1.20 倍及び 1.07 倍，中等度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 1.24 倍及び 1.14 倍，重度の肝機能障害を有する被験者でそれぞれ 1.20 倍及び 1.19 倍であり，臨床的に意味のある差ではないと判断した．エダラボンの経口投与後は，肝機能障害により初回通過代謝が影響を受ける可能性があるが，本剤投与後の肝代謝回避率が 57.3%～74.4%以上であると算出されるため，肝機能障害によるエダラボン経口投与後の PK パラメータへの影響は限定的であると予想される．これらの結果に基づき，本剤では，肝機能障害を有する患者に対して用量調節は必要ないと考えられる（2.7.2.3.3.7.6）.

2.5.3.1.3.6　遺伝的要因

エダラボンは，主に抱合によって代謝されることから，UGT 及び／又はスルホトランスフェラーゼ（以下，SULT）に遺伝子多型があれば，エダラボンの経口クリアランスが変化する可能性がある．しかし，人種／民族間で潜在的な違いを示す特定の SULT の多型に関する報告はない．また，エダラボンは複数の UGT 分子種の基質であることから，1 つの分子種に多型があったとしても，臨床的に意義のある変化を生じることはないと考えられる.

2.5.3.1.4　外因性要因

2.5.3.1.4.1　食事

健康被験者に対して高脂肪食摂取 30 分後にエダラボンの懸濁液を経口投与した場合，空腹時と比較して，C_{max} が約 80%，AUC が約 60%減少した（MT-1186-J01 試験）．高脂肪食摂取 4 時間後及び低脂肪食摂取 2 時間後にエダラボンの懸濁液を経口投与した場合，空腹時と比較して，C_{max} がそれぞれ 52%及び 55%，$AUC_{0-\infty}$がそれぞれ 74%及び 79%減少した（MT-1186-J02 試験，MT-1186-J06 試験）．エダラボン 105 mg を含む本剤を，高脂肪食摂取 8 時間後，低脂肪食摂取 4 時間後，又は軽食（カロリー補給溶液）摂取 2 時間後に投与した場合，空腹時と比較してエダラボンの PK に違いは認められなかった（MT-1186-J06 試験）．高脂肪食摂取 1 時間前にエダラボンの懸濁液を経口投与した場合の C_{max} 及び AUC は，空腹下での C_{max} 及び AUC と比較してわずかに低かった（MT-1186-J02 試験）．エダラボン未変化体の血漿中濃度は食事摂取の前に既に t_{max} に達していたことから，このような結果は食事の影響ではなく，PK データのばらつきに起因していると考えられた.

これらの試験結果は，本剤の投与に食事のタイミングが重要であり，空腹時に投与し，投与後は 1 時間経過するまで食事を控える必要があることを示している．本剤投与に適した空腹状態を確保するために，高脂肪食（1000 キロカロリー，50%脂肪）は投与の 8 時間前，低脂肪食（400 キロカロリー，25%脂肪）は投与の 4 時間前，カロリー補給溶液（250 キロカロリー）は各投与の 2 時間前までに摂取しておく必要がある（2.7.2.3.3.6.2）．

2.5.3.1.4.2　喫煙

喫煙者と非喫煙者で PK を直接比較するデータは得られていない．複数の UGT 分子種がエダラボンの代謝に関与しており，UGT1A9 活性はヒト肝バンクにおける喫煙者と非喫煙者の間で統計学的に有意な差が示されていないことから [36]，エダラボンの PK に対して喫煙が影響を及ぼさないと考えられる．ALS に対するエダラボンの有効性を評価する臨床試験で，喫煙者は除外されていない．

2.5.3.1.4.3　薬物間相互作用

エダラボンの PK は，シトクロム P450（以下，CYP）又は UGT 分子種の阻害剤又は誘導剤によって影響を受けず，他剤による相互作用を受けないと考えられる．他剤に与える相互作用として，*in vitro* データでは，エダラボンによる CYP3A4 誘導能及び BCRP 阻害能並びに硫酸抱合体による organic anion transporter（以下，OAT）3 のトランスポーター阻害能が示されたが，MT-1186-J02 試験において，エダラボンは CYP3A4 の誘導又は BCRP 及び OAT3 の阻害を生じさせず，各基質の PK に影響しないことが示された．以上より，本剤は相互作用薬又は被相互作用薬として，臨床的に意義のある薬物間相互作用を引き起こさないと考えられる（2.7.2.3.3.6.1）．

2.5.3.1.4.4　栄養チューブ

ALS 患者に対し，MT-1186-J05 試験において PEG チューブを介して投与したときと MT-1186-J04 試験において経口投与したときの PK を比較した結果，エダラボン未変化体の血漿中濃度推移並びに PK パラメータの C_{max} 及び AUC に差は認められなかった．また，MT-1186-Z-101 試験において健康成人被験者で経口投与と経鼻胃管チューブ（以下，NGT）を介した投与のクロスオーバー試験を実施し，経口投与と NGT を介した投与の PK に差は認められなかった．以上の結果より，本剤は用量調節を必要とせず，経口投与時と同じ用量を PEG チューブや NGT などの栄養チューブを介して投与できると考えられる（2.7.2.3.3.3，2.7.2.3.3.4）．

2.5.3.2　薬力学

2.5.3.2.1　酸化ストレスに対する *in vitro* 阻害作用

In vitro 試験で，•OH などのフリーラジカル種に対して，エダラボンは除去作用を示した．別の試験では，アストロサイト[5]及び血管内皮細胞の酸化ストレスによる細胞死に対するエダラボンの抑制作用が示された（2.6.2.2.2）．エダラボンは 1 μmol/L 以上の濃度で，希突起膠細胞の前駆細胞から希突起膠細胞への分化も改善した[6]．これは酸化ストレスの抑制によるものと推測される．*In vitro* での 1 μmol/L の有効濃度及び *in vivo* での 60 分間にわたる 3 mg/kg/h の予測血漿中濃度は，ALS の変異スーパーオキシドディスムターゼ（mutant superoxide dismutase）ラットモデルにおける有効血漿中濃度とほぼ同じであり，併せて臨床試験での曝露量における同濃度ともほぼ同じである（2.6.2.2.3）．

2.5.3.2.2　酸化ストレスに対するラジカット静注剤の阻害作用

MCI186-12 試験では，探索的評価として，酸化ストレスのマーカーである 3NT 濃度を検討した．30 mg 群及び 60 mg 群では，第 6 クールの投与終了時に検出限界未満又は検出限界に近くなるまで 3NT の減少が認められた（表 2.5.3.2－1）．

表 2.5.3.2－1　ALS 患者における脳脊髄液中の 3-ニトロチロシン濃度（ng/mL）（MCI186-12 試験）

投与群	N	第 1 クールの投与前		第 1 クールの投与終了時		第 6 クールの投与終了時	
30 mg 群	5	平均値（SD）	0.70 (0.81)	平均値（SD）	0.39 (0.33)	平均値（SD）	0.00 (-) [a]
		中央値（最小値，最大値）	0.588 (0, 1.937)	中央値（最小値，最大値）	0.405 (0, 0.87)	中央値（最小値，最大値）	0 [a] (0, 0) [a]
60 mg 群	14	平均値（SD）	1.02 (1.32)	平均値（SD）	0.75 (1.10)	平均値（SD）	0.07 (0.23) [b]
		中央値（最小値，最大値）	0.657 (0, 4.783)	中央値（最小値，最大値）	0.2755 (0, 4.035)	中央値（最小値，最大値）	0 [b] (0, 0.793) [b]

略語；SD = 標準偏差
a)　N = 4
b)　N = 12
出典：一部変更申請（ALS）5.3.5.2－1.

2.5.3.2.3　ラジカット静注剤の薬物動態／薬力学関係

ALS に対する既承認薬の開発過程で，PK と薬力学（以下，PD）の関係に関する解析は実施していない．既承認薬を用いた PK 試験及び母集団薬物動態解析では，用量増加に伴うエダラボン未変化体の AUC 増加が示された．

日本で AIS 患者を対象に 1 日 2 回（以下，BID）エダラボンを 10 mg/30 分，30 mg/30 分，及び 45 mg/30 分の用法及び用量で静脈内投与を検討した第 IIb 相試験（MCI186-05 試験）の結果として，30 mg/30 分及び 45 mg/30 分の静脈内投与で有効性に差が認められなかったことから，AIS 患者を対象とする第 III 相試験では，30 mg/30 分の BID 静脈内投与（1 日量として 60 mg）を選択した．AIS の治療としては，30 mg/30 分の BID 静脈内投与が第 III 相試験での有効性に基づいて承認された．

ALS 患者に対して主要評価項目 ALSFRS-R を基にした PK/PD や有効性の用量反応を示す結果は得られていないが，MCI186-12 試験での 3NT のデータに基づき，エダラボン 30 mg の静脈内投与であれば酸化ストレスを低減させ，60 mg の静脈内投与であれば酸化ストレスを十分に抑制できると考えられた．

AIS に対する用法及び用量に基づきエダラボンを静脈内投与後の 1 日投与量 60 mg の 14 日間投与までの安全性が確認されたため，ALS に対する既承認薬の用法及び用量は，14 日間の投与期間及びその後の 2 週間の休薬期間を基本とした．60 mg/60 分静脈内投与を 2 週間の投与期間・休薬期間の繰り返しで投与することによる ALS 患者に対する有効性及び安全性は，第 III 相試験（MCI186-16 試験，MCI186-17 試験，MCI186-18 試験，MCI186-19 試験）を通して確立された．

2.5.3.2.4　MT-1186 内用懸濁液の薬物動態／薬力学関係

本剤は既承認薬と同等のエダラボン未変化体の AUC が得られ，C_{max} は既承認薬の C_{max} を下回らないことが示され，血漿中濃度推移は類似していた．本剤の C_{max} は既承認薬よりも約 22% 高いが，より高い濃度での安全性が既承認薬及び本剤の臨床試験において確認され，非臨床試験で 10 倍以上の安全域が確立されている．したがって，C_{max} が既承認薬と比較して高い点について安全性の懸念はない．加えて MT-1186-A01 試験で本剤を 2 週間の投与サイクルで反復投与したときの安全性評価により，新たな安全性への懸念がないことが明らかになり，安全性プロファイルは既承認薬と同様であることが示された．

エダラボンの薬理効果は，血液中及び血液中から速やかに移行した CSF を含む組織中のエダラボンが，運動ニューロンや血管内皮細胞及びグリア細胞に対する酸化ストレスを軽減させることで示されると考えられる．したがって，本剤投与後のエダラボン未変化体の血漿中濃度が既承認薬と同等であれば，同等の有効性を示すと考えられる．

以上より，本剤の PK プロファイルが定性的にも定量的にも既承認薬と差がないことから，既承認薬に対して確立された有効性及び安全性を，本剤の申請用量にあてはめることができる．

2.5.3.2.5　QT/QTc 間隔

QTc に対する影響を，既承認薬の治療用量（60 mg/60 分静脈内投与）及び治療用量を超える

用量（300 mg/60 分静脈内投与）で評価した（MCI-186-J25 試験）．ALS 患者に本剤を経口投与したときの C_{max} の約 5 倍の濃度まで評価できており，濃度-QT 間隔の回帰モデル解析より，プラセボで補正したベースラインからの Fridericia 法で補正した QT 間隔の変化量（ΔΔQTcF）の 90%CI 上限は両群の幾何平均 C_{max} において 10 msec 未満であることが示され，エダラボンに QTc を延長させるリスクは認められなかった（2.7.2.3.4.2）．

2.5.4　有効性の概括評価

2.5.4.1　ALS に対するラジカット静注剤の有効性に関する要約

2.5.4.1.1　第 III 相試験における有効性評価項目

既承認薬で実施した第 III 相試験 4 試験すべてにおいて，有効性に関する主要評価項目は ALSFRS-R を設定した．ALSFRS-R は，ALS 患者における日常機能低下の程度を測定するために米国で作成され [37]，また，ALS 専門医に世界的に広く受け入れられており，臨床試験及び日常診療で頻繁に使用されている．

ALSFRS-R の各項目は，0（できない）から 4（正常）までの 5 つのレベルに分かれている．それぞれの項目は臨床的に重要であり，1 つの項目における悪化を 1 点でも抑制することは個々の ALS 患者にとって意味がある．ALSFRS-R スコアは，患者の生活の質（以下，QoL）及び生存の重要な指標となる．

ALSFRS-R スコアにおける 1 点低下は，死亡又は気管切開のリスクを 7%増加させると報告されている [38]．また，ALSFRS-R スコアの傾きの 16.5%低下は，生存期間の 4～5 ケ月間延長につながることが報告されている [39]．更に，臨床医への調査では ALSFRS-R スコアの傾きを 20%以上抑制することは 90%の臨床医から臨床的にある程度意味があるとの回答が得られている [40]．

加えて，FDA ガイダンスでは，「有効性は，日常活動を測定して，その機能に対する治療効果（機能低下がより少ない，安定，改善など）を実証することによって確立すべきである．一例として，ALSFRS-R 又は同様のスケールにより検討する」とされている [41]．

したがって，疾患進行の評価には，ALSFRS-R スコアの変化量の測定が適切であり，エダラボン投与期間中に患者の ALSFRS-R スコアの低下を最小限に抑えることができれば，ALS 患者にとって臨床的ベネフィットとなる．すなわち，ALS 進行を抑制することは，気管切開及び非侵襲的換気を遅らせることを含め，患者の生存及び QoL に対して長期的な効果をもたらすことが期待される．

MCI186-19 試験では，その他の有効性評価項目として，死亡又は特定の疾患進行（独立歩行不能，上肢機能の廃絶，気管切開，人工呼吸器の装着，経管栄養補給，及び実用的会話の喪失など）までの時間，予想努力性肺活量（以下，%FVC）及び筋萎縮性側索硬化症評価質問票 40 項目（以下，ALSAQ40 スコア）を評価した（2.7.3.1.1.3.2）．

2.5.4.1.2　1 回目の検証的試験（MCI186-16 試験）

MCI186-16 試験は，ALS 重症度分類の重症度 1 度及び 2 度の患者を対象とした無作為化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照第 III 相試験であり，既承認薬を 60 mg/日で投与した場合の有効性及び安全性を評価した．主要評価項目は，ベースラインから第 6 クール終了時点（24 週間）又は中止時点までの ALSFRS-R スコアにおける変化量とした．二重盲検下でエダラボン又はプラセボを第 1～第 6 クールまで投与した．リルゾールの使用は，治験期間中の用法及び用量を変更しない場合に限り許容した．

被験者 205 名（エダラボン群 101 名，プラセボ群 104 名）を対象に有効性の主要評価項目であるベースラインから第 6 クール終了時点又は中止時点までの ALSFRS-R スコアの変化量について解析した結果，エダラボンが有効性を示す傾向が認められたが，事前に規定した主要解析では，プラセボと比較してエダラボンの有効性は統計学的に検証されなかった．

探索的な追加解析から，呼吸機能が正常で，ALSFRS-R の各項目で日常生活動作（以下，ADL）に関する機能を維持し，おおむね自立している被験者でエダラボンの有効性が認められた．

追加解析の結果より，有効性を期待できる部分集団（以下，EESP）を以下の基準を満たす被験者と定義した：

- ALSFRS-R のすべての項目でベースライン時のスコアが 2 点以上（すなわち，ADL に関する機能を維持）
- ベースライン時の%FVC が 80%以上（すなわち，呼吸機能が正常）

また，エダラボンの有効性をより詳しく評価するために，全 6 クールの試験期間中に ALS の症状の変化が少ない患者は薬効評価に適さないと考え，EESP の基準に加え，以下の 2 つの基準を満たす被験者を「ALS 確実又は ALS 可能性高し，かつ EESP，かつ発症後 2 年以内（以下，Definite or Probable/EESP/2y）」と定義した：

- El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準に基づき，登録時の診断が ALS 確実又は ALS 可能性高し（ALS の診断を確実にするため）
- ALS の初発症状が同意取得時点で 2 年以内（長期間にわたり ALS が安定している被験者を除外するため）

それぞれの解析集団において，ALSFRS-R スコアの変化量を解析した．EESP 及び Definite or Probable/EESP/2y では，エダラボン群はプラセボ群と比較し，p 値は 0.05 未満であり，統計学的に有意な差を示した．（2.7.3.1.1.3.1）.

2.5.4.1.3　2 回目の検証的試験（MCI186-19 試験）

MCI186-19 試験は，ALS 重症度分類の重症度 1 度及び 2 度の患者を対象とし，MCI186-16 試験で特定された Definite or Probable/EESP/2y の集団に基づいて選択基準を設定した無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験であり，プラセボと比較して既承認薬の有効性及

び安全性について検討した．主要評価項目は，ベースラインから第 6 クール終了時点（24 週間）又は中止時点までの ALSFRS-R スコアにおける変化量とした．二重盲検下でエダラボン又はプラセボを第 1～第 6 クールまで投与した．リルゾールの使用は，治験期間中の用法及び用量を変更しない場合に限り許容した．

有効性の主要解析は，最大の解析対象集団（以下，FAS）を用いて実施した．FAS は，137 名（プラセボ群 68 名及びエダラボン群 69 名）であった．人口統計学的情報又は他のベースライン特性に関して，投与群間の不均衡は認められなかった．（2.7.3，表 2.7.3.1－2）．

主要評価項目であるベースラインから第 6 クール終了時点（24 週間）又は中止時点 Last Observation Carried Forward（以下，LOCF）までの ALSFRS-R スコアにおける変化量の解析結果を表 2.5.4.1－1 に示した．MCI186-19 試験では，MCI186-16 試験で見いだされた薬効評価に適した集団における有効性が検証され，エダラボン群とプラセボ群の間に統計学的に有意（p=0.0013）かつ臨床的に意義のある差が認められた（2.7.3.1.1.3.2）．群間差の LS Mean ± 標準誤差（以下，SE）（95% CI）は，2.49 ± 0.76（0.99, 3.98）であった．

表 2.5.4.1－1　ベースラインから第 6 クール終了時点又は中止時点までの ALSFRS-R スコアにおける変化量の主要解析（LOCF 法）（MCI186-19 試験二重盲検期間，FAS）

群	被験者数	ベースラインからの変化量の調整平均値	調整後平均値の群間差	
		LS Mean ± SE	LS Mean ± SE（95% CI）	p 値
プラセボ	66	−7.50 ± 0.66	2.49 ± 0.76 (0.99, 3.98)	p=0.0013
エダラボン	68	−5.01 ± 0.64		

略語；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；CI = 信頼区間；FAS = 最大の解析対象集団；LOCF = 最終観察値補完法；LS = 最小二乗；SE = 標準誤差.
第 3 クールを完了した被験者（投与開始後 81 日が経過した被験者）に LOCF を適用した.
出典：一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1

エダラボン群及びプラセボ群における第 6 クールまでの ALSFRS-R スコアの変化量を図 2.5.4.1－1 に示した．ALSFRS-R のプラセボとの群間差は第 1 クールから第 6 クールまで徐々に広がっていった．

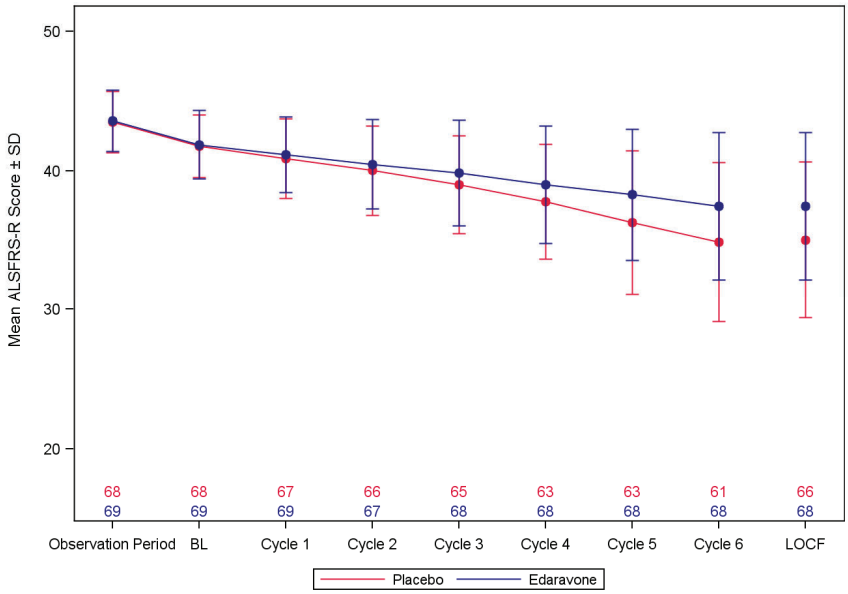


図 2.5.4.1－1　経時的な ALSFRS-R スコア（平均値 ± SD）（MCI186-19 試験二重盲検期間，FAS，観察症例）

略語；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；BL = ベースライン；FAS = 最大の解析対象集団；LOCF = 最終観察値補完法；SD = 標準偏差.
出典：一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1

MCI186-19 試験の副次的な感度分析でも，主要評価項目の ALSFRS-R スコアの結果の確からしさが裏付けられた. %FVC, ALSAQ40 スコア及び Modified Norris Scale スコアにおいても，プラセボ群に対してエダラボン群で統計学的に有意な差を示した.

2.5.4.2　ALS に対する MT-1186 内用懸濁液の有効性

2.5.4.2.1　MT-1186 内用懸濁液とラジカット静注剤における生物学的同等性（MT-1186-J03 試験）

MT-1186-J03 試験は，健康成人被験者を対象とした第 I 相，非盲検，単回投与，クロスオーバー試験であり，本剤と既承認薬の PK を比較した（2.7.2.2.2.3）．本試験では，本剤の経口投与による $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$が既承認薬の 60 mg/60 分静脈内投与と同等であることが示された｛それぞれ LS 幾何平均値の比（90% CI）: 0.974（0.914, 1.038）及び 0.977（0.917, 1.041）｝. 60 mg/60 分静脈内投与の既承認薬に対する本剤の C_{max} の LS 幾何平均比及びその 90% CI の下限値も 0.80～1.25 の範囲内にあったが，90% CI の上限値は計画時の想定通り 1.25 を上回っていた｛LS 幾何平均値の比（90% CI）：1.217（1.090，1.359）｝（表 2.5.4.2－1，図 2.5.4.2－1 及び表 2.7.2.2－32）.

表 2.5.4.2－1　MT-1186 内用懸濁液 vs ラジカット静注剤の曝露量及び PK パラメータの比較

パラメータ	投与経路	LS Mean	比（%）（MT-1186 内用懸濁液 105 mg／ラジカット静注剤 60 mg を 60 分間）	比の 90%CI（%）		p 値
				下限	上限	
C_{max} (ng/mL)	経口	1500	121.7	109.0	135.9	0.0046
	静脈内	1232				
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	経口	1665	97.7	91.7	104.1	0.5358
	静脈内	1704				
AUC_{0-last} (ng·h/mL)	経口	1645	97.4	91.4	103.8	0.4963
	静脈内	1689				
MRT (h)	経口	2.37	106.4	97.0	116.7	0.2693
	静脈内	2.23				
k_{el} (1/h)	経口	0.09	93.5	75.8	115.3	0.5898
	静脈内	0.10				
t_{max} (h)	経口	0.44	-0.56	-0.60	-0.51	<0.0001
	静脈内	1.00				

略語；AUC＝ 曲線下面積；CI＝ 信頼区間；C_{max}＝ 最高血漿中濃度；k_{el}＝ 消失速度定数；LS＝ 最小二乗；MRT＝ 平均滞留時間；SD＝ 標準偏差；t_{max}＝ 最高血漿中濃度到達時間.
注：MRT を，経口投与後 MRT 及び静注後 MRT として示した.
t_{max} 以外のパラメータは対数変換後に逆変換し，t_{max} は未変換で，LS Mean を算出した.
t_{max} については，LS 幾何平均の差（MT-1186 内用懸濁液 105 mg － ラジカット静注剤 60 mg を 60 分）の推定値と 90%CI を比（%）の欄に示した.
出典：5.3.3.1－2 Table 14.4.5 及び Table 14.4.6

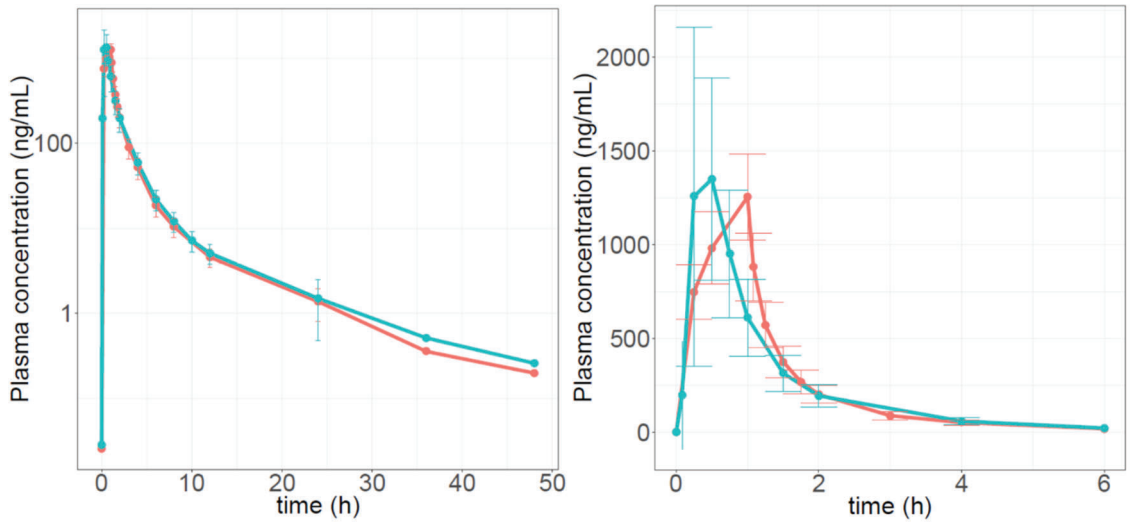


図 2.5.4.2－1　ラジカット静注剤 60 mg/60 分静脈内投与（赤色）と MT-1186 内用懸濁液 105 mg 経口投与（青色）後のエダラボン未変化体の平均血漿中濃度推移（±SD）

略語； SD＝ 標準偏差.
出典：5.3.3.1－2 Figure 11-1 及び Figure 11-2 に基づく作図

MT-1186-J03 試験の結果に基づき，ALS 患者における本剤の経口投与は，既承認薬を 60 分

かけて静脈内投与する場合と有効性が同程度であると考えられた.

2.5.4.2.2　MT-1186-A01 試験

MT-1186-A01 試験は，第 III 相，国際共同，多施設共同，非盲検試験であり，生活及び機能が自立している ALS 患者を対象に，本剤の長期安全性及び忍容性を評価し，探索的に有効性を評価した.

本試験期間は最長 3 週間のスクリーニング期間，48 週間の非盲検投与期間，及び 2 週間の安全性追跡調査期間から成り，計約 53 週間とした．試験期間を通して，リルゾールの併用を許容した．一晩の絶食後に本剤を投与し，次回の食事（朝食など）は，少なくとも投与後 1〜2 時間あけてから摂取することとし，以下の投与スケジュールに従って実施した：

- 第 1 クールは，14 日間連日投与した後，14 日間休薬する.
- 第 2 クール以降は，14 日間のうち 10 日間投与した後，14 日間休薬する．この 4 週間を 1 クールとして繰り返す.

El Escorial 改訂 ALS 診断基準に従い，ALS 確実（Definite ALS），ALS 可能性高し（Probable ALS），ALS 可能性高し検査陽性（Probable laboratory-supported ALS），又は ALS 可能性あり（Possible ALS）に該当し，ベースライン時の%FVC が 70%以上，同意取得時点で ALS 罹病期間が 3 年以内である被験者を計 185 名組み入れた.

安全性に関する主要評価項目は，治験治療下で発現した有害事象（以下，TEAE），副作用（以下，ADR），理学的検査，体重，12 誘導心電図パラメータ，バイタルサイン（心拍数，座位での収縮期及び拡張期血圧並びに腋窩，口腔又は鼓膜による体温），臨床検査，感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚），コロンビア自殺評価スケール（以下，C-SSRS）及び%FVC とした.

探索的に評価した有効性に関する評価項目は，ALSFRS-R スコア及び死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着までの期間とした.

本剤を投与した被験者 185 名からなる安全性解析対象集団を用い，有効性の解析を実施した.

MT-1186-A01 試験は，3 地域（北米，欧州及び日本）で実施した．人種，身長，体重及びボディマス指数（以下，BMI）を除き，人口統計学的ベースライン特性に大きな地域間差は認められなかった．身長，体重及び BMI は，北米及び西欧と比べて日本で低く，北米及び欧州で同程度であった．ALS のベースライン特性において，スクリーニング時の ALSFRS-R 合計スコアの平均値は，北米で 39.2 点及び欧州で 40.5 点と比較して日本では 41.6 点と高かった．エダラボンの投与歴がある被験者の割合は，日本で最も高く（33.8%），北米では 12.8%，欧州ではいなかった.

ALSFRS-R 合計スコアにおけるベースラインから 24 週時点までの変化量の要約統計量を表

2.5.4.2－2 に示した．24 週時点における ALSFRS-R 合計スコアの変化量の平均値 ± 標準偏差（以下，SD）及び中央値（最小値，最大値）は，それぞれ−5.2 ± 4.9 及び−4.0（−20，5）であった（2.7.3.2.2.1）．

また，地域別の 24 週時点における ALSFRS-R 合計スコアの変化量の平均値は，北米，西欧，及び日本でそれぞれ−5.2，−5.0 及び−5.4 であり，中央値はそれぞれ−4.0，−3.0 及び−4.5 であった．以上の結果から，ALSFRS-R スコアの変化量に大きな地域間差は認められなかった（2.7.3.2.2.3）．

ベースラインから 48 週時点までの ALSFRS-R 合計スコアにおける変化量の平均値 ± SD 及び中央値（最小値，最大値）は，それぞれ−9.9± 6.9 及び−9.0（−31，2）であった．24 週時点までの ALSFRS-R 合計スコアにおける変化量の平均値は−5.2 であり，48 週時点までの変化量の平均値は−9.9 であることから ALSFRS-R スコアの 24 週から 48 週にかけての変化量は 24 週までの変化量と大きな違いはなく，試験期間を通じて本剤の効果の減弱はなかった．視覚的にも 48 週までの結果に本剤の効果の減弱はなかった（2.7.3.2.2.2，図 2.7.3.2−2）．

また，地域別の 48 週時点における ALSFRS-R 合計スコアのベースラインからの変化量の平均値は，北米，欧州，及び日本でそれぞれ−8.7，−10.5，及び−11.0 であり，中央値はそれぞれ−7.0，−10.0，及び−11.0 で，ALSFRS-R スコアの変化量は北米でわずかに小さかった．以上の結果から，北米の ALSFRS-R スコアの変化量は欧州と日本と比較してわずかに小さかったが，大きな地域間の差は認められなかった（2.7.3.2.2.3，表 2.7.3.2−13）．

表 2.5.4.2－2　来院別の ALSFRS-R 合計スコア及びベースラインからの変化量（MT-1186-A01 試験）（安全性解析集団）

		MT-1186 105 mg (N=185)	
		実値	ベースラインからの変化量
スクリーニング	N	185	--
	Mean（SD）	40.2 (4.3)	--
	Median（Min，Max）	41.0 (24, 48)	--
ベースライン	N	185	--
	Mean（SD）	40.0 (4.5)	--
	Median（Min，Max）	41.0 (22, 48)	--
4 週時点	N	182	182
	Mean（SD）	39.3 (4.9)	−0.8 (1.7)
	Median（Min，Max）	40.0 (19, 48)	0.0 (−9, 3)
12 週時点	N	179	179
	Mean（SD）	37.2 (6.3)	−2.9 (3.6)
	Median（Min，Max）	38.0 (12, 48)	−2.0 (−29, 3)
24 週時点	N	168	168
	Mean（SD）	35.0 (7.0)	−5.2 (4.9)
	Median（Min，Max）	37.0 (14, 48)	−4.0 (−20, 5)

略語：ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版，SD = 標準偏差.
出典：5.3.5.2－1 Table 14.2.1.1.1

24 週時点までの死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着までの期間に関するイベント数を表 2.5.4.2－3 に示した．24 週間の試験期間中に 6 名の死亡が認められた．24 週時点までの期間の Kaplan-Meier 曲線を図 2.5.4.2－2 に示した．

また，各地域で 24 週時点までのイベント数に差は認められなかった（2.7.3.2.2.3）．

48 週時点までの死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着のイベントでは 14 名の死亡及び 5 名の補助呼吸装置の常時装着が認められた（2.7.3.2.2.2 表 2.7.3.2−8）．

表 2.5.4.2－3　24 週時点までの死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着までの期間に関するイベント数（24 週時点）（MT-1186-A01 試験）（安全性解析集団）

イベント名	MT-1186 105 mg (N=185) n（%）
死亡	6 (3.2)
気管切開	0
補助呼吸装置の常時装着	0
イベントなし	179 (96.8)

出典：5.3.5.2－1 Table 11－4

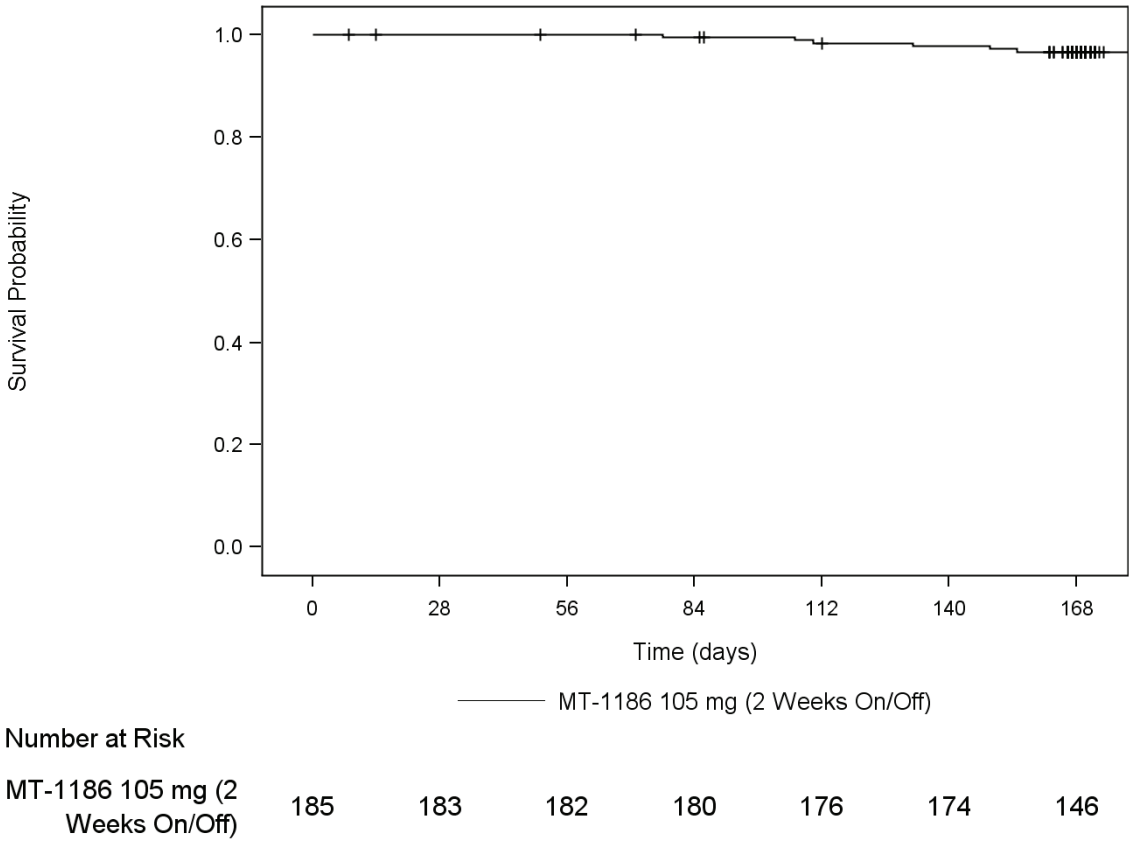


図 2.5.4.2－2　死亡，気管切開，又は補助呼吸装置の常時装着までの期間の Kaplan-Meier 曲線（MT-1186-A01 試験）（安全性解析集団）

出典：5.3.5.2－1 Figure 14.2.2.1

2.5.4.3　MT-1186 内用懸濁液とラジカット静注剤の有効性の比較

本剤の有効性を評価するために，MT-1186-A01 試験で探索的に評価した ALSFRS-R を用いて，既承認薬の有効性が検証された MCI186-19 試験結果と MT-1186-A01 試験の 24 週までの日本人及び外国人集団を含む全体（以下，MT-1186-A01 試験全体）又は MCI186-19 試験結果

と MT-1186-A01 試験の 24 週までの日本人集団のみを比較した．なお，本比較は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された[redacted]相談[redacted]を踏まえて実施した．

2.5.4.3.1　解析集団の設定

MT-1186-A01 試験において，本剤の有効性を MCI186-19 試験と比較して検討するために，MT-1186-A01 試験では解析集団を定義し，表 2.5.4.3－1 に示した．

表 2.5.4.3－1　解析集団とその定義

集団	定義	
集団 1	MT-1186-A01 Safety Analysis Population（SAF）	MT-1186-A01 試験に組み入れられ，MT-1186 を 1 回以上投与された被験者からなる集団
集団 2	MT-1186-A01 Naïve Edaravone Exposure Analysis Population (MT-1186-A01 Naïve Edaravone)	【集団 1】から，「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団
集団 3	MT-1186-A01 Naïve Edaravone Exposure and 12 points (Maximum) of ALSFRS-R Respiratory Total Score Analysis Population (MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12)	【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系の 3 項目（10～12[a)]）がいずれも 4 点の被験者からなる集団
集団 3-①	MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12 + each item score of ALSFRS-R >=2 points at screening and baseline	【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団
集団 3-②	MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12 + %FVC>=80 at screening and baseline	【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団
集団 3-③	MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12 + Definite/Probable ALS	【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite）」又は「ALS 可能性高し（Probable）」の被験者からなる集団
集団 3-④	MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12 + Within 2 years	【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団
集団 4	MT-1186-A01 Naïve Edaravone/RS12 + Definite or Probable/EESP/2 years Analysis Population (MT-1186-A01 DP/EESP/2y)	【集団 3】かつ下記の条件をすべて満たす被験者からなる集団 · スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上 · スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上 · El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite）」又は「ALS 可能性高し（Probable）」 · ALS 発症後 2 年以内

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R = 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；DP = ALS

確実又は ALS 可能性高し；EESP＝ 有効性を期待できる部分集団；%FVC =予想努力性肺活量；RS12 = ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点；SAF＝ 安全性解析対象集団.
a)　ALSFRS-R 項目 10：呼吸困難，項目 11：起坐呼吸，項目 12：呼吸障害

各解析集団の設定根拠を以下に示した.

【集団 1】の設定根拠

MT-1186-A01 試験全体の結果を示すために【集団 1】を設定した．既承認薬は実臨床において MCI186-19 試験で設定した基準より広い患者層に使用されていることから，本剤も市販された際には広い患者層での使用が考えられる．MT-1186-A01 試験は，長期安全性の評価が主目的であることから，実臨床に則した広い患者層を対象として実施した（表 2.7.3.5－2）.

【集団 2】の設定根拠

エダラボン投与歴のある患者は，有効性評価に及ぼす影響が予測不可能であるため，MCI186-19 試験では除外基準に設定した. 市販後には既承認薬から本剤への切り替えが発生することが想定され，実臨床を反映するために MT-1186-A01 試験ではエダラボン投与歴のある患者も参加可能としたが，既承認薬の影響を考慮して，本剤投与前にエダラボン投与歴のある被験者を除外した集団を設定した.

【集団 3】の設定根拠

呼吸機能が悪化している患者では，ALS の病勢が急激に進行する可能性があり，本剤の有効性評価に影響を及ぼすと考えられることから，MCI186-19 試験では「ALSFRS-R の呼吸系の 3 項目（10～12）がいずれも 4 点」（呼吸機能が正常）でないことを除外基準に設定していた.【集団 2】のエダラボン投与歴に加え，有効性評価に大きな影響を与えると考えられる呼吸機能を MCI186-19 試験と揃えるために【集団 3】を設定した.

【集団 3-①～④】の設定根拠

MCI186-19 試験において，有効性の評価に重要な選択基準｛投与前 ALSFRS-R スコア全項目 2 点以上（日常生活に介助不要），投与前%FVC80%以上，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite ALS 若しくは Probable ALS，罹病期間 2 年以内｝がどの程度 ALSFRS-R に影響を与えるかを確認するため設定した.【集団 3】に加え，【集団 3-①】は【集団 3】 かつ投与前 ALSFRS-R スコア全項目 2 点以上（日常生活に介助不要）,【集団 3-②】は【集団 3】かつ投与前%FVC80%以上,【集団 3-③】は【集団 3】かつ El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite ALS 又は Probable ALS 及び【集団 3-④】は【集団 3】かつ罹病期間が 2 年以内とした.

【集団 4】の設定根拠

MCI186-19 試験結果と有効性を比較するために MCI186-19 試験と可能な限り同じ選択基準，除外基準の集団として，【集団 1】,【集団 2】及び【集団 3】の条件に加え， MCI186-19 試験と異なる選択基準｛罹病期間，投与前%FVC，投与前 ALSFRS-R スコア全項目 2 点以上（日常生活に介助不要），El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準｝についても MCI186-19 試験の設定と合わせた集団を【集団 4】として設定した.

2.5.4.3.2　MT-1186-A01 試験全体における探索的な有効性の検討結果

2.5.4.3.2.1　MT-1186-A01 試験全体の各集団と MCI186-19 試験の ALSFRS-R スコア変化量

MT-1186-A01 試験全体の各集団及び MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の ALSFRS-R スコアの変化量を表 2.5.4.3－2 に示した．【集団 1】から【集団 4】の各集団で平均値及び中央値に顕著な違いはなかった．24 週時点のベースラインからの変化量の平均値は，【集団 1】，【集団 2】，【集団 3】，【集団 3-①】，【集団 3-②】，【集団 3-③】，【集団 3-④】及び【集団 4】でそれぞれ-5.2，-5.1，-4.7，-4.4，-3.9，-5.3，-5.4 及び-5.3 であり，静注エダラボン群の平均値-4.4 と比べてわずかに大きかったが，中央値は【集団 3-②】で-3.0，【集団 3-④】で-5.0 を除いて，-4.0 だった．静注プラセボ群の平均値及び中央値はそれぞれ-6.9 及び-5.0 であり，【集団 3-④】の中央値を除いて，すべての集団において静注プラセボ群よりも変化量が小さかった．また，【集団 1】，【集団 2】，【集団 3】，【集団 4】と順に患者集団を限定していくことに伴い，病勢の進行が遅すぎる被験者と早すぎる被験者を除くことになり，各集団における ALSFRS-R スコアの変化量のばらつき（SD）は減少する傾向が認められた．

表 2.5.4.3－2　MT-1186-A01 試験全体の各集団及び MCI186-19 試験の ALSFRS-R スコア変化量

		MT-1186-A01								MCI186-19（DP/EESP/2y）	
		【集団 1】	【集団 2】	【集団 3】	【集団 3-①】	【集団 3-②】	【集団 3-③】	【集団 3-④】	【集団 4】	静注ｴﾀﾞﾗﾎﾞﾝ	静注ﾌﾟﾗｾﾎﾞ
被験者数		185	151	102	61	81	65	71	21	69	68
Baseline	Mean (SD) Median (Min-Max)	40.0 (4.5) 41.0 (22, 48)	39.8 (4.7) 41.0 (22, 47)	41.1 (3.9) 41.0 (28, 47)	43.2 (2.2) 43.0 (38, 47)	41.4 (3.6) 42.0 (28, 47)	40.5 (4.2) 41.0 (28, 46)	41.2 (3.8) 42.0 (29, 47)	43.4 (2.3) 44.0 (40, 46)	41.9 (2.4) 42.0 (36, 47)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)
4 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-0.8 (1.7) 0.0 (-9, 3)	-0.7 (1.5) 0.0 (-8, 3)	-0.6 (1.4) 0.0 (-6, 3)	-0.4 (1.2) 0.0 (-4, 3)	-0.6 (1.5) 0.0 (-6, 3)	-0.8 (1.7) 0.0 (-6, 3)	-0.7 (1.4) 0.0 (-6, 2)	-0.9 (1.4) 0.0 (-4, 1)	-0.7 (0.9) 0.0 (-3, 1)	-0.9 (1.6) 0.0 (-6, 1)
12 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-2.9 (3.6) -2.0 (-29, 3)	-2.8 (3.6) -2.0 (-29, 3)	-2.6 (3.8) -2.0 (-29, 3)	-2.5 (4.2) -2.0 (-29, 3)	-1.7 (2.4) -2.0 (-13, 3)	-3.0 (4.5) -2.0 (-29, 3)	-2.9 (4.1) -2.0 (-29, 3)	-2.5 (2.0) -2.0 (-7, 0)	-2.0 (2.3) -1.0 (-11, 1)	-2.9 (2.7) -3.0 (-10, 1)
24 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-5.2 (4.9) -4.0 (-20, 5)	-5.1 (4.7) -4.0 (-20, 5)	-4.7 (4.0) -4.0 (-16, 2)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 2)	-3.9 (3.8) -3.0 (-16, 2)	-5.3 (4.3) -4.0 (-16, 2)	-5.4 (4.1) -5.0 (-16, 1)	-5.3 (3.8) -4.0 (-16, -2)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；DP＝ALS 確実又は ALS 可能性高し；EESP＝ 有効性を期待できる部分集団；%FVC =予想努力性肺活量；SD＝ 標準偏差.

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.

【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.

【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の%FVC が 80%以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite）」又は「ALS 可能性高し（Probable）」の被験者からなる集団.

【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.

【集団 4】:【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.

出典：5.3.5.3－2 Table 4.1

2.5.4.3.2.2　MT-1186-A01 試験全体の各集団と MCI186-19 試験の静注エダラボン群の比較

傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる 24 週時点のベースラインからの ALSFRS-R スコアの変化量について, MT-1186-A01 試験全体の各集団と静注エダラボン群の最小二乗平均値の差（以下，LSMD）及びその 95% CI は，【集団 1】，【集団 2】，【集団 3】，【集団 3-①】，【集団 3-②】，【集団 3-③】，【集団 3-④】及び【集団 4】でそれぞれ-1.44（-2.90, 0.02），-1.10（-2.53, 0.34），-0.78（-2.21, 0.66），-0.55（-2.23, 1.13）, 0.21（-1.11, 1.53）, -1.44（-3.12, 0.25）, -1.53（-3.11, 0.06）及び-0.94（-2.88, 1.00）だった．これらの結果と各群の変化量の記述統計量の分布（平均値及び中央値など）を踏まえ，すべての集団において静注エダラボン群との間に顕著な差はなかった．なお，補助的解析の Inverse probability treatment weighting using stabilized weight（以下，Stabilized IPTW)においても同様な結果が得られた（2.7.3.3.4.2）．

2.5.4.3.2.3　MT-1186-A01 試験全体の各集団と MCI186-19 試験静注プラセボ群の比較

傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる 24 週時点のベースラインからの ALSFRS-R スコアの変化量について，MT-1186-A01 試験全体の各集団と静注プラセボ群の LSMD 及びその 95%CI は，【集団 1】，【集団 2】，【集団 3】，【集団 3-①】，【集団 3-②】，【集団 3-③】，【集団 3-④】及び【集団 4】でそれぞれ 1.37（-0.22, 2.97），1.72（0.12, 3.31），1.95（0.29, 3.61），2.21（0.14, 4.27）, 2.99（1.43, 4.54）, 1.17（-0.83, 3.17）, 1.11（-0.77, 3.00）及び 1.75（-0.75, 4.24）だった. これらの点推定値の結果から, 本剤群が静注プラセボ群よりも優れる傾向が見られた. 特に【集団 2】，【集団 3】，【集団 3-①】及び【集団 3-②】と静注プラセボ群との比較においては，LSMD の 95%CI の下限が 0 を上回った．なお，【集団 1】，【集団 3-③】及び【集団 3-④】では，95%CI の下限が 0 を下回っていたが，本剤群の点推定値は静注プラセボ群の点推定値を上回っていた.【集団 4】では点推定値が 1.75 であったが, 95%CI の下限が 0 を下回っていた. これは【集団 4】で被験者数が少ない（N=21）ことが影響していると推測された. なお, Stabilized IPTW においてもおおむね同様な結果が得られた（2.7.3.3.4.3）．

2.5.4.3.2.4　MT-1186-A01 試験全体と MCI186-19 試験の比較における有効性のまとめ

MT-1186-A01 試験全体の各集団の ALSFRS-R スコアの変化量は平均値-5.4～-3.9，中央値は【集団 3-②】で-3.0，【集団 3-④】で-5.0，他の解析対象集団では-4.0 であり，静注エダラボン群の平均値-4.4，中央値-4.0 と比べて顕著な差はなく，静注プラセボ群の平均値-6.9，中央値-5.0 と比べて小さかった．

MT-1186-A01 試験全体の 24 週時点の ALSFRS-R スコアの変化量と静注エダラボン群の変化量の LSMD は，各集団において-1.53～0.21 であり，記述統計量の分布（平均値及び中央値など）を踏まえ，両群の ALSFRS-R スコアの変化量に大きな違いはないと考えた．また，静注プラセボ群との比較では，LSMD は各集団において 1.11 から 2.99 であり，静注プラセボ群より

も本剤群が優れる傾向が見られた．特に，【集団 2】，【集団 3】，【集団 3-①】及び【集団 3-②】においては 95%CI の下限が 0 を上回った．

以上より，本剤は既承認薬と同様に ALS に対する有効性が期待できると考える．

2.5.4.3.3　MT-1186-A01 試験の日本人の集団と MCI186-19 試験の有効性の比較

2.5.4.3.3.1　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と MCI186-19 試験の ALSFRS-R スコアの変化量

MT-1186-A01 試験の日本人の各集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の ALSFRS-R スコアの変化量を表 2.5.4.3－3 に，ALSFRS-R スコア変化量の箱ひげ図を図 2.5.4.3－1 に示した．

24 週時点のベースラインからの変化量の平均値は，【集団 1】，【集団 2】，【集団 3】，【集団 3-①】，【集団 3-②】，【集団 3-③】，【集団 3-④】及び【集団 4】でそれぞれ-5.4，-5.2，-5.0，-4.7，-4.5，-6.1，-5.3 及び-5.6 であり，静注エダラボン群の平均値-4.4 と比較してわずかに大きかった．中央値は【集団 3-③】の-5.0 を除いて，静注エダラボンの中央値-4.0 と比較して顕著な違いはなかった．静注プラセボ群の平均値及び中央値はそれぞれ-6.9 及び-5.0 であり，【集団 3-③】の中央値を除いて，すべての集団において静注プラセボ群よりも変化量は小さかった．

箱ひげ図においても，静注エダラボン群に対してほぼ同程度の位置に分布し，静注プラセボ群に対しては上方に分布していた．

以上より，MT-1186-A01 試験の日本人の【集団 1】から【集団 4】の各集団で，静注エダラボン群と比較して，変化量の平均値ではわずかに大きく，中央値では顕著な差はなく，静注プラセボ群と比較して，変化量の平均値及び中央値は小さかった．

表 2.5.4.3－3　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の ALSFRS-R スコア変化量

		MT-1186-A01								MCI186-19（DP/EESP/2y）	
		【集団 1】	【集団 2】	【集団 3】	【集団 3-①】	【集団 3-②】	【集団 3-③】	【集団 3-④】	【集団 4】	静注ｴﾀﾞﾗﾎﾞﾝ	静注ﾌﾟﾗｾﾎﾞ
被験者数		65	42	34	27	29	24	23	10	69	68
Baseline	Mean (SD) Median (Min-Max)	41.5 (3.6) 43.0 (28, 48)	41.7 (3.7) 43.0 (28, 46)	42.1 (3.6) 43.0 (28, 46)	43.3 (1.9) 43.0 (39, 46)	41.9 (3.8) 43.0 (28, 46)	41.9 (4.0) 43.0 (28, 46)	43.0 (2.1) 43.0 (39, 46)	43.5 (2.4) 44.5 (40, 46)	41.9 (2.4) 42.0 (36, 47)	41.8 (2.2) 42.0 (37, 47)
4 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-0.9 (1.5) 0.0 (-6, 2)	-0.7 (1.3) 0.0 (-5, 2)	-0.7 (1.4) 0.0 (-5, 2)	-0.6 (1.1) 0.0 (-4, 1)	-0.7 (1.5) 0.0 (-5, 2)	-1.0 (1.6) -1.0 (-5, 2)	-0.8 (1.2) 0.0 (-4, 1)	-1.2 (1.5) -0.5 (-4, 0)	-0.7 (0.9) 0.0 (-3, 1)	-0.9 (1.6) 0.0 (-6, 1)
12 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-3.2 (4.5) -2.0 (-29, 1)	-3.0 (4.9) -2.0 (-29, 1)	-3.2 (5.4) -2.0 (-29, 1)	-3.1 (5.7) -2.0 (-29, 1)	-2.2 (3.0) -2.0 (-13, 1)	-4.2 (6.1) -2.5 (-29, 1)	-3.4 (6.0) -2.0 (-29, 1)	-2.8 (2.5) -2.0 (-7, 0)	-2.0 (2.3) -1.0 (-11, 1)	-2.9 (2.7) -3.0 (-10, 1)
24 週	変化量:Mean (SD) Median (Min-Max)	-5.4 (4.5) -4.5 (-20, 1)	-5.2 (4.1) -4.5 (-16, 1)	-5.0 (4.3) -4.5 (-16, 1)	-4.7 (4.1) -4.0 (-16, 1)	-4.5 (4.1) -3.5 (-16, 1)	-6.1 (4.5) -5.0 (-16, 1)	-5.3 (4.2) -4.5 (-16, 1)	-5.6 (4.2) -4.5 (-16, -2)	-4.4 (3.8) -4.0 (-16, 1)	-6.9 (5.1) -5.0 (-20, 0)

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；ALSFRS-R＝ 筋萎縮性側索硬化症機能評価スケール改訂版；DP＝ALS 確実又は ALS 可能性高し；EESP＝ 有効性を期待できる部分集団；%FVC =予想努力性肺活量；SD＝ 標準偏差.

【集団 1】: MT-1186-A01 安全性解析対象集団.

【集団 2】:【集団 1】から「エダラボンの投与歴のある被験者」を除いた集団.

【集団 3】:【集団 2】かつ ALSFRS-R の呼吸系 3 項目がいずれも 4 点からなる集団.

【集団 3-①】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上」の被験者からなる集団.

【集団 3-②】:【集団 3】かつ「スクリーニング時及びベースライン時の予想努力性肺活量（%FVC）が 80%以上」の被験者からなる集団.

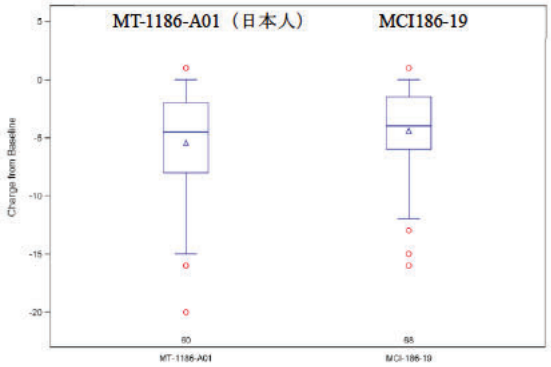
【集団 3-③】:【集団 3】かつ「El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で「ALS 確実（Definite)」又は「ALS 可能性高し（Probable)」の被験者からなる集団.

【集団 3-④】:【集団 3】かつ「ALS 発症後 2 年以内」の被験者からなる集団.

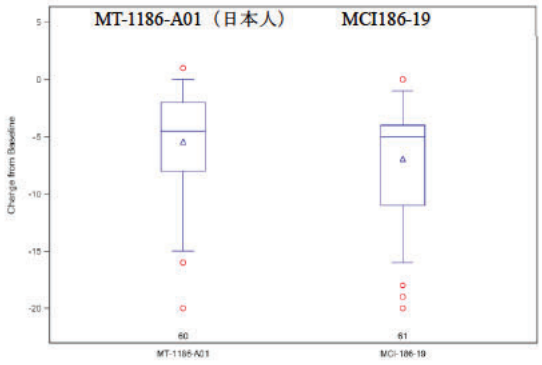
【集団 4】:【集団 3】かつスクリーニング時及びベースライン時の ALSFRS-R を構成する全項目が 2 点以上及び%FVC が 80%以上，EI Escorial 改訂 Airlie House 診断基準で Definite 又は Probable，ALS 発症後 2 年以内の被験者からなる集団.

出典：5.3.5.3－2 Table 4.2

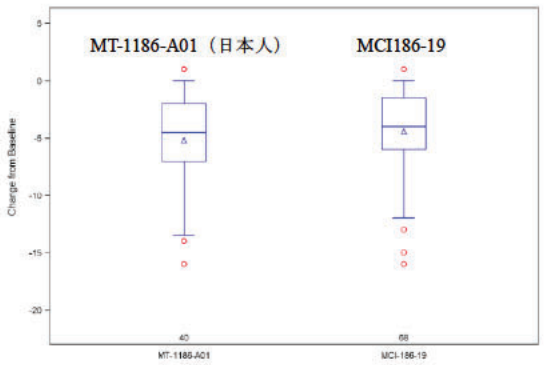
a)　【集団 1（日本人）】vs 静注エダラボン群



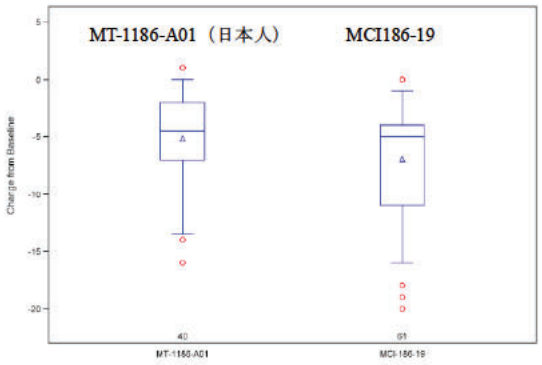
b)　【集団 1（日本人）】　vs 静注プラセボ



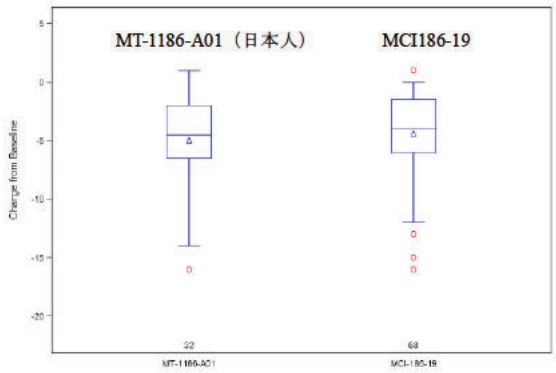
c)　【集団 2（日本人）】vs 静注エダラボン群



d)　【集団 2（日本人）】vs 静注プラセボ群



e)　【集団 3（日本人）】vs 静注エダラボン群



f)　【集団 3（日本人）】vs 静注プラセボ群

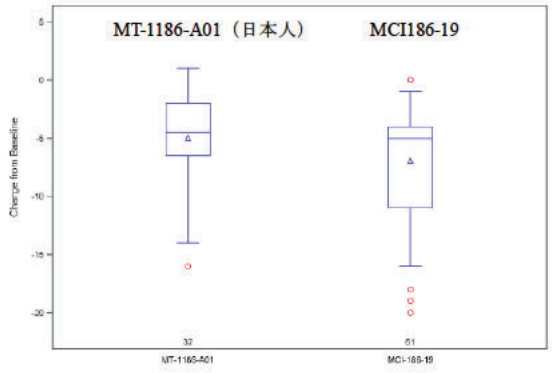
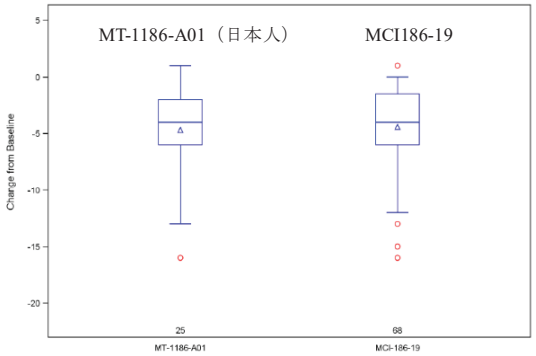
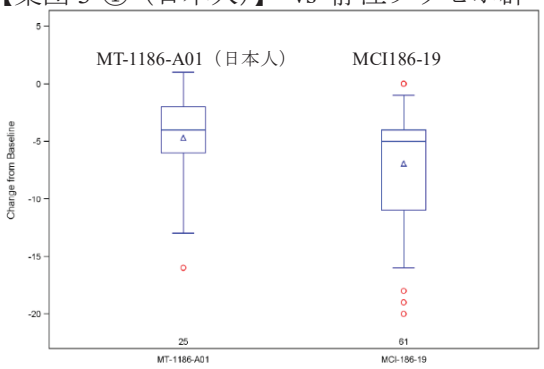


図 2.5.4.3－1　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の ALSFRS-R スコア変化量の箱ひげ図（24 週時点）：
5%, 25%, 50%, 75%, 95% percentile was output.

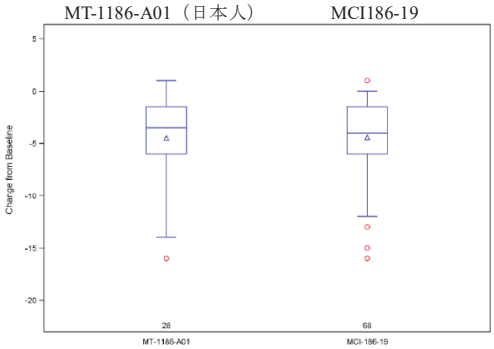
g)【集団 3-①（日本人）】vs 静注エダラボン群



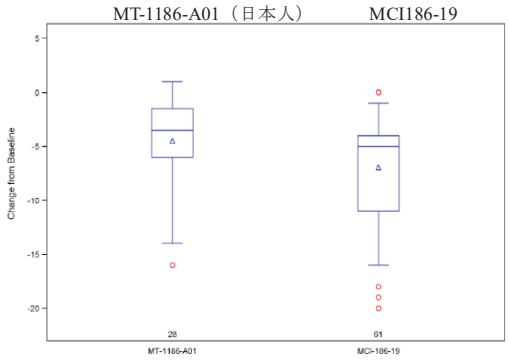
h)【集団 3-①（日本人）】 vs 静注プラセボ群



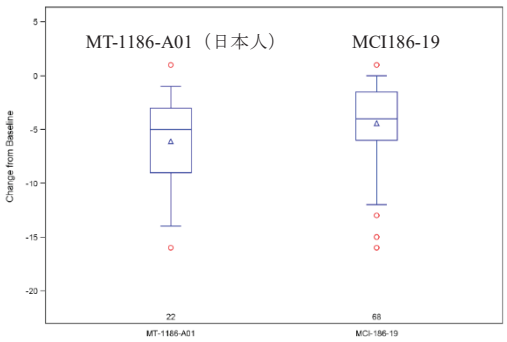
i)【集団 3-②（日本人）】vs 静注エダラボン群



j)【集団 3-②（日本人）】 vs 静注プラセボ群



k)【集団 3-③（日本人）】vs 静注エダラボン群



l)【集団 3-③（日本人）】 vs 静注プラセボ群

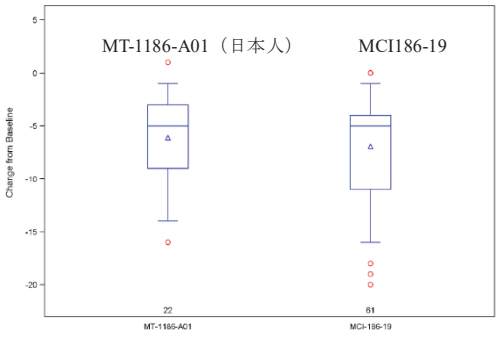
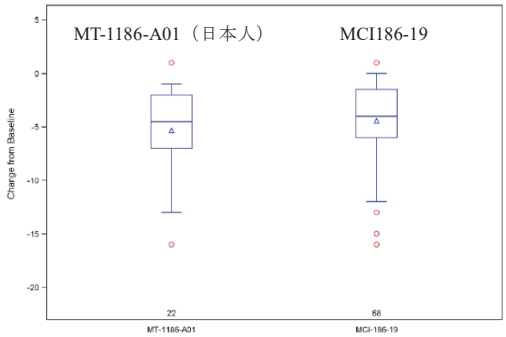
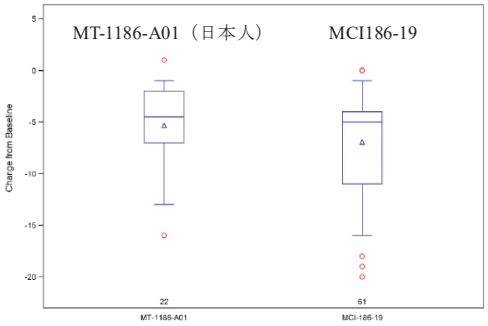


図 2.5.4.3－1　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の ALSFRS-R スコア変化量の箱ひげ図（24 週時点）：
5%, 25%, 50%, 75%, 95% percentile was output.（続き）

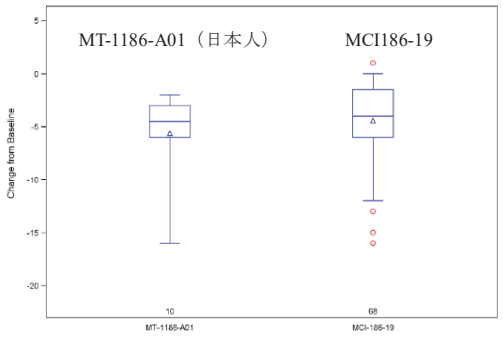
m)【集団 3-④（日本人）】vs 静注エダラボン群



n)【集団 3-④（日本人）】 vs 静注プラセボ群



o) 【集団 4（日本人）】vs 静注エダラボン群



p) 【集団 4（日本人）】vs 静注プラセボ群

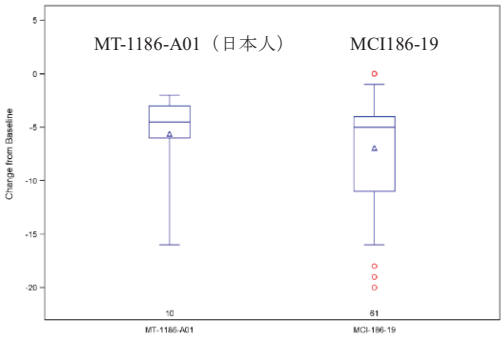


図 2.5.4.3－1　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群の ALSFRS-R スコア変化量の箱ひげ図（24 週時点）：5%, 25%, 50%, 75%, 95% percentile was output.（続き）

出典：5.3.5.3－2　Figure 2.2.2

2.5.4.3.3.2　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注エダラボン群との比較

傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる 24 週時点のベースラインからの ALSFRS-R スコアの変化量について，MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注エダラボン群の LSMD 及びその 95%CI は，【集団 1】，【集団 2】，【集団 3】，【集団 3-①】，【集団 3-②】，【集団 3-③】，【集団 3-④】及び【集団 4】でそれぞれ-2.01（-3.88, -0.14），-1.52（-3.52, 0.48），-1.48（-3.65, 0.69），-1.55（-4.01，0.90），-0.09（-1.85，1.67），-2.92（-5.40，-0.44），-2.39（-5.02，0.24）及び-1.18（-3.83, 1.47）であり，【集団 1】，【集団 3-③】及び【集団 3-④】で静注エダラボン群との差が大きかった. これらの結果と各群の変化量の記述統計量の分布（平均値及び中央値など）を踏まえ，日本人集団では静注エダラボン群と比較して ALSFRS-R スコアの変化量が大きかった.【集団 1】の理由として，【集団 1】の日本人集団には ALSFRS-R スコアの変化量が大きい被験者が 1 例（被験者番号：[redacted]，ALSFRS-R 変化量：-20）が含まれており，その影響を受けたと考えた.

日本人集団の ALSFRS-R スコアの変化量が大きい被験者（[redacted]）の被験者背景は

7[redacted] 歳女性，身長[redacted] cm，体重[redacted] kg，BMI[redacted] kg/m^2，初発症状は四肢型，罹病期間 1.1 年，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準は Clinically Definite ALS，エダラボン投与歴あり，ベースラインの%FVC は 89.0%であった．ALSFRS-R スコアの 24 週時点の変化量は-20 点（ベースライン 38 点，4 週目 36 点，12 週目 32 点，24 週目 18 点）だった．ベースラインの ALSFRS-R スコアは，呼吸機能は全項目 4 点だったが，呼吸機能以外の各スコアはそれぞれ 3 点（階段のみ 2 点）であることから，発症 1.1 年で全身に症状が認められており，急速に進行した被験者であったと考えた．この被験者はエダラボン投与歴があるため【集団 2】では除外されており，【集団 2】の日本人集団と静注エダラボン群との比較では，図 2.5.4.3－1 に示すとおり両群の分布は類似していた．【集団 1】では ALSFRS-R スコアの変化量の大きい被験者の影響を受けており，この被験者が除外された【集団 2】以降の集団では【集団 3-③】及び【集団 3-④】を除き静注エダラボン群と類似した分布を示すことから，全体集団と同様に，日本人集団においても静注エダラボン群との顕著な差はないと考えた．

2.5.4.3.3.3　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注プラセボ群の比較

傾向スコアを共変量とした MMRM モデルによる 24 週時点のベースラインからの ALSFRS-R スコアの変化量について，MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注プラセボ群の LSMD 及びその 95%CI は，日本人の【集団 1】，【集団 2】，【集団 3】，【集団 3-①】，【集団 3-②】，【集団 3-③】，【集団 3-④】及び【集団 4】でそれぞれ 0.65（-1.56, 2.86），1.11（-1.35, 3.58），1.08（-1.64, 3.79），0.94（-2.21，4.09），2.76（0.58，4.94），-0.60（-3.76，2.55），-0.09（-3.47，3.28）及び 1.54（-1.91, 5.00）であった．これらの点推定値の結果から，日本人集団においても，【集団 3-③】及び【集団 3-④】を除いて，本剤群が静注プラセボ群よりも優れる傾向が見られた．

日本人の【集団 3-③】及び【集団 3-④】に関して，各被験者の ALSFRS-R スコアの変化量の値を個別に確認したところ，外れ値と考えられる値があったため，ALSFRS-R スコアの変化量の向きを考慮し，外れ値の下限閾値として，25%点-四分位範囲 IQR（75%点-25%点）×3 を設定した．【集団 3-③】及び【集団 3-④】における 4 週，12 週及び 24 週時点の ALSFRS-R の変化量の箱ひげ図をそれぞれ図 2.7.3.3－2 及び図 2.7.3.3－3 に示した．この結果，【集団 3-③】及び【集団 3-④】における外れ値は，本剤群の[redacted] の 12 週時点の値のみであった．

日本人の【集団 3-③】でこの被験者を除外した場合，本剤群と静注エダラボン群の群間差は-1.70 とわずかに小さくなり，また本剤群と静注プラセボ群の群間差は 1.07 となり，静注プラセボ群よりも本剤群の方が変化量は小さく，本剤群の LS Mean（vs 静注エダラボン群，vs 静注プラセボ群）は-6.13，-6.14 であり，平均値（-6.1）に近づいた（表 2.7.3.3－11）．ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量において，24 週時点の平均値は[redacted] の投与 12 週時点の ALSFRS-R スコア（-29）が含まれていないのに対し，MMRM から推定された 24 週時点の LS Mean の計算には含まれており，これが平均値（Mean）より LS Mean で変化量（絶対値）がより大きくなったことに影響を及ぼしていると考えた．また，傾向スコアの平均値（標準偏差，最小値，最大値）は，本剤群と静注エダラボン群の比較において，本剤群で 0.518（0.284，

0.10，0.98），静注エダラボン群で，0.308（0.193，0.04，0.94），本剤群と静注プラセボ群との比較において，本剤群で 0.534（0.302，0.09，0.97），静注プラセボ群で 0.296（0.196，0.04，0.88）となった．この結果から，本剤群で静注エダラボン群及び静注プラセボ群より平均的に高く，傾向スコアの分布が統計学的に有意（P=0.0018 及び P=0.0010）に異なり，群間で背景因子にばらつきがあると考えた．

日本人の【集団 3-④】でこの被験者を除外した場合，本剤群と静注エダラボン群の群間差は -0.87 と顕著な差はなくなり，本剤群と静注プラセボ群の群間差は 1.93 となり，静注プラセボ群よりも本剤群の方が変化量は小さく，本剤の LS Mean（vs 静注エダラボン群，vs 静注プラセボ群）は-5.33，-5.32 であり平均値（-5.3）と類似した（表 2.7.3.3－12）．ALSFRS-R スコアのベースラインからの変化量において，平均値より LS Mean で変化量（絶対値）がより大きくなった理由は，【集団 3-③】と同様に本被験者の投与 12 週時点のデータが LS Mean の算出に含まれたためと考えた．また，傾向スコアの平均値（標準偏差，最小値，最大値）は，本剤群と静注エダラボン群との比較において，本剤群で 0.463（0.234，0.09，0.87），静注エダラボン群で 0.346（0.194，0.00，0.97），本剤群と静注プラセボ群との比較において，本剤群で 0.470（0.232，0.11，0.90），静注プラセボ群で 0.342（0.208，0.00，0.93）となった．この結果から，本剤群で静注エダラボン群及び静注プラセボ群より平均的に高く，傾向スコアの分布が統計学的に有意（P=0.0138 及び P=0.0353）に異なり，群間で背景因子にばらつきがあると考えた．

2.5.4.3.3.4　MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と MCI186-19 試験の比較における有効性のまとめ

MT-1186-A01 試験全体の ALSFRS-R スコアの変化量は平均値-5.4～-3.9，中央値は【集団 3-④】の-5.0 を除いて，-3.0～-4.0 であり，一方，MT-1186-A01 試験の日本人の各集団では平均値-6.1～-4.5，中央値は【集団 3-③】の-5.0 を除いて-3.5～-4.5 と，全体と日本人集団で顕著な差は認められなかった．

MT-1186-A01 試験の日本人の各集団では，ALSFRS-R スコアの変化量は，静注エダラボン群の中央値-4.0 と比べてわずかに大きく，静注プラセボ群の中央値-5.0 より小さかった．ALSFRS-R スコアの変化量の MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注エダラボン群の群間差の点推定値は，各集団において-2.92～-0.09 であった．【集団 1】の日本人集団は，24 週時点の ALSFRS-R スコアの変化量が大きい 1 名の影響を受けており，この被験者が含まれていない【集団 2】の日本人集団と静注エダラボン群は類似した分布を示したことから，日本人集団においても，ALSFRS-R スコアの変化量は静注エダラボン群と大きな違いがないと考えた．また，MT-1186-A01 試験の日本人の各集団と静注プラセボ群との比較においても，ALSFRS-R スコアの変化量の群間差の点推定値は，各集団において-0.60～2.76 であった．【集団 3-③】及び【集団 3-④】は，外れ値に該当する 1 名が含まれていたため，点推定値は静注エダラボン群に対して大きく，静注プラセボ群に対してわずかに小さかったが，それを除いた解析においては，本剤群の変化量は静注エダラボン群に近くなり，静注プラセボ群よりも小さかった．

以上より，MT-1186-A01 試験の日本人集団においても既承認薬と同様に ALS に対する有効性が期待できると考えた．

2.5.4.4　部分集団における有効性の結果の比較

既承認薬を用いた MCI186-19 試験における ALSFRS-R の部分集団解析（年齢，性別，初発症状，罹病期間，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準，ALS 重症度分類，リルゾール併用，合併症, 12 週間の前観察期間中の ALSFRS-R スコア変化量, ベースライン ALSFRS-R スコア，体重，BMI 及び ALS 診断）では，既承認薬とプラセボの間で結果が大きく異なる部分集団は認められなかった．特に症例数が少なかったため（例えば，MCI186-19 試験では群あたりの被験者が 10 名未満），リルゾールを併用していない被験者，合併症がない被験者，又は家族性 ALS の被験者における検討は実施できていない．

本剤の開発計画で実施した試験は MT-1186-A01 試験のみであることから，部分集団における有効性の結果の比較は実施していない．なお，日本人集団に対する検討は 2.5.4.3.3 で実施している．

2.5.4.5　用法及び用量の推奨に重要な臨床情報の解析

ALS を適応として承認された既承認薬の用法及び用量は，エダラボン 60 mg を 60 分かけて 1 日 1 回点滴静注を行う．通常，投与期と休薬期を組み合わせた 28 日間を 1 クールとし，これを繰り返す．第 1 クールは 14 日間連日投与する投与期の後 14 日間休薬し，第 2 クール以降は 14 日間のうち 10 日間投与する投与期の後 14 日間休薬する．

本剤 105 mg/日は既承認薬 60 mg/日とエダラボン未変化体の AUC が同等性を示したこと（2.7.2.2.2.3）から，既承認薬と同様の用法で 1 日 1 回 105 mg を服用する．

また，MT-1186-J01 試験から本剤の PK は食事の影響を受けることが示唆され，MT-1186-J02 試験及び J06 試験の結果から，高脂肪食摂取 1 時間前に本剤 100 mg を投与した場合，食事による PK への影響がないことが示された．また，8 時間以上の絶食下で本剤 105 mg を服用することで PK への食事の影響はないことが示されたことから，本剤を服用する場合は，8 時間以上の絶食下で服用し，服用後 1 時間経過するまで食事を控える必要がある（2.7.2.3.3.6.2）．

MCI186-J22 試験に基づき，腎機能障害が軽度～中等度の患者では用量調節を必要としないと考える（2.7.2.2.2.6）．また，MCI186-J23 試験及び MCI186-E05 試験に基づき，肝機能障害の患者では用量調節を必要としないと考える（2.7.2.2.2.7 及び 2.7.2.2.2.8）．

2.5.5　安全性の概括評価

2.5.5.1　一般的な安全性情報

既承認薬は「脳梗塞急性期に伴う神経症候，日常生活動作障害，機能障害の改善」を適応として，2001 年に日本で承認され，2015 年には「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制」の効能又は効果が承認された．その後，韓国，米国等で承認されている．2021 年 4 月 3 日までに市販後の使用経験として，海外を含め AIS 患者約 187 万人及び ALS 患者約 11,400 人に対して既承認薬が投与された（5.3.6－3，PBRER，5.2）．

既承認薬はフリーラジカル消去作用又は抗酸化ストレス作用を有することが報告されており，現時点で，本剤と同様の作用機序をもつ薬剤で AIS 又は ALS に対する効能又は効果を有する薬剤は国内外において承認されていない．また，AIS 又は ALS に対して検討された薬剤又は治験薬で，同様の作用機序をもつ薬効群共通の作用と考えられる ADR は認められていない．

2.5.5.2　第 I 相臨床試験の安全性に関する要約

本剤の臨床開発では，健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験が日本で 5 試験（MT-1186-J01 試験，MT-1186-J02 試験，MT-1186-J03 試験，MT-1186-J06 試験及び MT-1186-Z-101 試験）実施され，計 251 名に治験薬（231 名にエダラボン，20 名にプラセボ）が投与された．

更に，ALS 患者を対象とした第 I 相臨床試験が日本で 2 試験（MT-1186-J04 試験及び MT-1186-J05 試験）実施され，計 15 名にエダラボンが投与された．

これらの第 I 相臨床試験により得られた臨床安全性データを以下に要約した．

また，既承認薬を用いた臨床試験である腎機能障害／肝機能障害患者を対象とした臨床試験（MCI-186-J22 試験，MCI-186-E05 試験及び MCI-186-J23 試験）から得られた PK データ及び第 I 相 QT 試験（MCI-186-J25）から得られた QTc に対する影響も本剤の安全性評価に用いた．

2.5.5.2.1　MT-1186-J01 試験

エダラボン液剤又は懸濁液を最大 300 mg まで単回経口投与又は最大 200 mg まで反復投与した結果，安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.1.1）．投与中止に至った TEAE がエダラボン 200 mg，空腹時単回投与で結膜炎が 1 件報告された．この TEAE の重症度は中等度であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された．ADR としてエダラボン 200 mg，空腹時単回投与で頭痛が 1 件報告されたが，重症度は軽度であり，発現日のうちに回復した．TESAE は認められなかった．試験期間中のバイタルサイン，12 誘導心電図（以下，ECG），身体所見及び感覚検査ではいずれのコホートにも特筆すべき傾向は認められなかった．

2.5.5.2.2　MT-1186-J02 試験

エダラボン，ロスバスタチン，シルデナフィル及びフロセミドの単独投与並びにロスバスタチン，シルデナフィル又はフロセミドとエダラボン懸濁液 120 mg の併用投与（コホート 1）又はエダラボン懸濁液 100 mg 投与時の食事の影響の検討（コホート 2）では，安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.1.2）.

コホート 1 でロスバスタチンをエダラボンと併用投与した後，5 名（16.1%）に ADR｛4 名が下痢，1 名がアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下，ALT）増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下，AST）増加｝が認められたが，いずれもロスバスタチンとの関連が知られている事象であった.

コホート 2 で食前にエダラボンを投与した後，1 名（11.1%）に ADR（ALT 増加）が認められた.

いずれのコホートでも TESAE 又は投与中止に至った TEAE は報告されなかった．試験期間中のバイタルサインはすべて安定しており，12 誘導 ECG，身体所見及び感覚検査に関して，いずれのコホートにも特筆すべき傾向は認められなかった.

2.5.5.2.3　MT-1186-J03 試験

本剤 105 mg 及び既承認薬 60 mg を単回投与した結果，安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.1.3）．TEAE は，2 名に計 2 件，各製剤につき 1 名ずつ各 1 件の TEAE が報告された．1 名はエダラボン静脈内投与後の追跡調査期間中に AST 増加を発現し，治療を受けることなく正常範囲に回復した．その他の 1 名は，経口エダラボンの経口投与後 4 日目に便秘を発現し，併用薬（酸化マグネシウム）の服用により回復した．いずれの TEAE も軽度であり，治験責任医師により治験薬と関連ありと判断された TEAE はなかった．TESAE，ADR 及び投与中止に至った TEAE は報告されなかった．試験期間中のバイタルサインはすべて安定しており，いずれの製剤でも特筆すべき傾向は認められなかった．試験期間中の 12 誘導 ECG 及び身体所見に関して，いずれの製剤でも特筆すべき傾向は認められなかった.

2.5.5.2.4　MT-1186-J04 試験

ALS 患者に対する本剤 105 mg の単回投与において安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.1.4）．TEAE は尿中血陽性が 1 名に報告されたが，重症度は軽度であり，治験責任医師により治験薬と関連なしと判定された．TESAE，ADR 又は投与中止に至った TEAE は報告されなかった．本試験期間中のバイタルサインはすべて安定しており，12 誘導 ECG 及び身体所見に関して，特筆すべき傾向は認められなかった.

2.5.5.2.5　MT-1186-J05 試験

胃瘻を造設した ALS 患者に対して胃瘻チューブを介して本剤 105 mg を単回投与した結果，臨床的に重大な安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.1.5）．TESAE（呼吸障害）が 1 名に認められ，治験中止に至り，転帰が「死亡」と報告された．本 TESAE は，治験責任医師により，原疾患（ALS）の悪化によるものであり，治験薬との関連はなしと判定された．本試験で 3 名 5 件の TEAE が報告され，治験責任医師により，すべて治験薬との関連はなしと判定された．前述の TESAE が認められた被験者を除き，バイタルサイン，臨床検査値，12 誘導 ECG 及び身体所見に臨床的に重要な安全性の懸念は認めなかった．

2.5.5.2.6　MT-1186-J06 試験

本剤 105 mg に対する各食事条件において，安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.1.6）．TEAE は蕁麻疹が 1 件報告され，重症度は中等度であり，試験期間中に回復した．治験責任医師は治験薬との関連はないと判断した．試験期間中のバイタルサインはすべて安定しており，12 誘導 ECG 及び身体所見に関して，特筆すべき傾向は認められなかった．

2.5.5.2.7　MT-1186-Z-101 試験

本剤 105 mg の経口投与及び NGT を介した投与において，安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.1.7）．TEAE は本剤 105 mg の経口投与後にクレアチニン増加が 1 名報告された．重症度は軽度であり，無処置で回復した．NGT 投与後に ALT 増加 2 件，AST 増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び C-反応性蛋白増加が各 1 件ずつ，計 3 名 5 件報告された．重症度はすべて軽度であり，無処置で回復した．そのうち，1 名 2 件（ALT 増加及び AST 増加）が ADR と判断された．TESAE 及び投与中止に至った TEAE は報告されなかった．試験期間中のバイタルサインはすべて安定しており，12 誘導 ECG 及び身体所見に関して，特筆すべき傾向は認められなかった．

2.5.5.3　ALS 患者に対する第 III 相臨床試験の安全性に関する要約

2.5.5.3.1　ALS 患者に対する総括的安全性評価計画

本剤の ALS 患者を対象とした第 III 相国際多施設共同治験（北米，欧州及び日本）である MT-1186-A01 試験の全例が投与を終了した．MT-1186-A01 試験では計 185 名が登録され，すべての被験者に本剤が投与された．

ALS 患者に対する本剤の安全性は，MT-1186-A01 試験の 24 週時点までの中間解析を用いて，既承認薬の臨床試験結果と比較して評価した．比較に用いた既承認薬の臨床試験は，MCI186-16 試験，MCI186-18 試験及び MCI186-19 試験（二重盲検期間）の 3 試験であり，これらは ALS を適応とする一部変更申請時に提出した無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験で

ある．これら 3 試験の最初の 6 クール（6 ケ月間）の安全性データより構成された安全性統合解析集団 1（静注エダラボン群又は静注プラセボ群）と 24 週時点までの MT-1186-A01 試験の安全性データを合わせて安全性評価集団とし，これを用いて統合解析（以下，本統合解析）を実施した．

また，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に実施された[redacted]との[redacted]相談[redacted] 踏まえ，MT-1186-A01 試験の以下の主な安全性評価項目については，MT-1186-A01 試験全体と有効性評価の比較対象として用いている MCI186-19 試験の安全性データを比較することで評価した．更に MT-1186-A01 試験の日本人集団の安全性については，MT-1186-A01 試験全体と比較し，違いがある場合等，必要に応じて安全性統合解析集団 1 の静注エダラボン群及び静注プラセボ群と比較することで評価した．また，肝関連の TEAE 及び腎関連の TEAE については，ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る医薬品リスク管理計画書）[45]（以下，RMP）の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）として MT-1186-A01 試験の日本人集団の安全性について評価した．

「経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較」及び「経口エダラボン群全体と経口エダラボン群日本人集団の比較」に用いる項目

- 頻度の高い TEAE（「2.7.4.2.1.2.1 有害事象の概要」及び「2.7.4.2.1.2.2 比較的よく見られる有害事象」に記載）
- 副作用（「2.7.4.2.1.2.3 治験薬との因果関係別の有害事象の発現割合」に記載）
- 死亡（「2.7.4.2.1.2.8 死亡」に記載）
- 死亡以外の重篤な有害事象（「2.7.4.2.1.2.9 その他の重篤な有害事象」に記載）
- 投与中止に至った TEAE（「2.7.4.2.1.2.10 その他の重要な有害事象」に記載）
- 臨床検査値（「2.7.4.3 臨床検査値の評価」に記載）

既承認薬の臨床試験では，MT-1186-A01 試験とは異なり，「ALS の通常の進行」による症状を AE として収集していなかったため，本統合解析の主要解析では，MT-1186-A01 試験における ALS の通常の進行を除く TEAE と，安全性統合解析集団 1 のすべての TEAE を評価した．ただし，必要に応じて，MT-1186-A01 試験で認められた ALS の通常の進行を含むすべての TEAE を用いて感度分析を行った．MT-1186-A01 試験で報告された ALS 進行によると判断された TEAE を含めたすべての TEAE については，MT-1186-A01 試験の総括報告書に要約した．

既承認薬の安全性統合解析集団 1 の TEAE は，MT-1186-A01 試験で用いた ICH 国際医薬用語集（以下，MedDRA）と同じバージョンで比較するため，MedDRA/J version 17.0 から MedDRA/J version 23.0 に再分類した．

ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP[45]の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），

急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー，「重要な潜在的リスク」である神経線維変性に関連する事象については，安全性評価集団における経口エダラボン群の日本人集団を中心に検討した．検索には，MedDRA 標準検索式（以下，SMQ），高位語（以下，HLT）又は基本語（以下，PT）を用いた（2.7.4.1.1.2.3.1）．

なお，MT-1186 の安全性は MT-1186-A01 試験の 24 週時点までの結果より評価した結果を申請資料として提出し，審査中に 48 週までの結果を追加提出した．48 週までの長期安全性については 2.5.5.6 に ALS 患者に対する第 III 相臨床試験の長期安全性に関する要約として記載した．

2.5.5.3.2　安全性評価集団における曝露量，人口統計学的特性，ALS のベースライン特性及び被験者の内訳

MT-1186-A01 試験（24 週時点の中間解析）では，計 185 名に本剤が投与された（経口エダラボン群）．このうち，168 名に 6 クール（6 ケ月間）以上にわたり本剤が投与された．安全性統合解析集団 1 では，計 184 名に静注エダラボンが，計 184 名に静注プラセボが投与された．静注エダラボン群のうち，174 名は 6 クール（6 カ月間）以上にわたり静注エダラボンが投与された．

ベースラインの人口統計学的特性は，人種，平均体重及び平均 BMI を除き，投与群間で類似していた（2.7.4.1.3.1）．

体重及び BMI は，経口エダラボン群全体で他の解析集団（安全性統合解析集団 1，MCI186-19 試験の静注エダラボン群又は静注プラセボ群，経口エダラボン群日本人集団）と比較して平均値が大きかった（2.7.4.1.3.1）．MT-1186-A01 試験は，北米，欧州及び日本で実施したため，様々な人種の被験者を組み入れたが，静注剤試験は日本で実施したため，日本人被験者のみを組み入れたことによるものと考えられた．

経口エダラボン群日本人集団と安全性統合解析集団 1 又は MCI186-19 試験の比較では，人口統計学的特性に大きな差はなかった．

ALS のベースライン特性では，%FVC が 80%未満であった被験者の割合は安全性統合解析集団 1 に比べ経口エダラボン群全体で高く，罹病期間の平均値は安全性統合解析集団 1 に比べ経口エダラボン群全体で長かった（2.7.4.1.3.2）．これらの結果は，各臨床試験における選択基準の違いによると考えられた．

リルゾールの併用ありの割合は経口エダラボン群全体の 87.0%に対し静注エダラボン群 91.3%，静注プラセボ群 90.2%であった．

経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験との比較においても，経口エダラボン群全体の罹病期間の平均値は MCI186-19 試験の静注エダラボン群又は静注プラセボ群より長かった．また，El Escorial 改訂 Airlie House 診断基準の「ALS 確実」又は「ALS 可能性高し」の割合は，経口エダラボン群全体で，MCI186-19 試験の静注エダラボン群又は静注プラセボ群に比べ低か

った．これらの違いは MT-1186-A01 試験と MCI186-19 試験の選択基準の違いによるものと考えられた．

経口エダラボン群日本人集団と安全性統合解析集団 1 の比較では，ALS のベースライン特性に大きな問題となる違いはないと考えられた．

24 週間の期間中に試験を中止した割合は，経口エダラボン群全体の 13.0%に対して，安全性統合解析集団 1 の静注エダラボン群では 8.2%，静注プラセボ群では 12.0%であった（2.7.4.1.2.4）．経口エダラボン群全体を MCI186-19 試験と比較すると，MCI186-19 試験で試験を中止した割合は静注エダラボン群で 2.9%，静注プラセボ群で 11.8%であり，経口エダラボン群全体の中止割合 13.0%は MCI186-19 試験の静注エダラボン群より高値であったが，MCI186-19 試験の静注プラセボ群とほぼ同程度であった．経口エダラボン群日本人集団と安全性統合解析集団 1 の比較では，経口エダラボン群の日本人集団で試験を中止した割合は 7.7%であり，静注エダラボン群 8.2%，静注プラセボ群 12.0%とほぼ同程度であった．

2.5.5.3.3　有害事象の解析

2.5.5.3.3.1　概要及び比較的よく見られる有害事象

安全性評価集団の TEAE（ALS の通常の進行を除く）の概要を表 2.5.5.3－1 に示した．また，経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群についても同じ表に記載した．

表 2.5.5.3－1　TEAE の概要（ALS の通常の進行を除く）--安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験				安全性統合解析集団 1				MCI186-19 試験			
	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185		経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65		静注エダラボン 60 mg N=184		静注プラセボ N=184		静注エダラボン 60 mg N=69		静注プラセボ N=68	
TEAE 分類	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数
TEAE	126 (68.1)	369	38（58.5）	75	161 (87.5)	487	160 (87.0)	501	58 (84.1)	166	57 (83.8)	166
ADR	30 (16.2)	47	2（3.1）	2	19 (10.3)	23	26 (14.1)	30	2 (2.9)	3	5 (7.4)	7
重度の TEAE	10 (5.4)	21	1（1.5）	1	22 (12.0)	31	28 (15.2)	36	3 (4.3)	3	5 (7.4)	6
TESAE	9 (4.9)	11	2（3.1）	2	32 (17.4)	46	41 (22.3)	60	11 (15.9)	12	16 (23.5)	21
投与中止に至った TEAE	2 (1.1)	6	0（0）	0	4 (2.2)	4	10 (5.4)	10	0 (0)	0	1 (1.5)	1
死亡に至った TEAE	3 (1.6)	3	0（0）	0	4 (2.2)	4	2 (1.1)	2	0 (0)	0	0 (0)	0

略語：ALS＝ 筋萎縮性側索硬化症；TEAE＝ 治験治療下で発現した有害事象；ADR＝ 副作用；TESAE＝ 治験治療下で発現した重篤な有害事象.
出典：5.3.5.3－4 Table 4.1.1，5.3.5.3－6 Table 4.1.1，Table 4.1.3，Table 4.1.4.1，Table 4.1.5，Table 4.1.4.2，5.3.5.2－1 Listing 16.2.4.3，Listing 16.2.8.1，一部変更申請（ALS）5.3.5.1－1

これらのデータから安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.2.1.2.1）．経口エダラボン群全体では，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して，TEAE，重度の TEAE，TESAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合が低かった．経口エダラボン群全体で 3 名の死亡，安全性統合解析集団 1 の静注エダラボン群で 4 名の死亡，静注プラセボ群で 2 名の死亡が確認された（2.7.4.2.1.2.8）．

経口エダラボン群全体で全体的に AE の発現割合が低いことは，主に感染症および寄生虫症の器官別大分類（以下，SOC）に該当する TEAE 及び胃腸障害 SOC に該当する TEAE の発現割合が低いことに起因していた（2.7.4.2.1.2.1）．経口エダラボン群全体で，感染症および寄生虫症 SOC 及び胃腸障害 SOC に該当する TEAE の発現割合が安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して低かった理由は，新型コロナウイルス感染症（以下，COVID-19）に関連する感染への予防措置に加え，MT-1186-A01 試験で経口剤を服用できない被験者を除外基準により除外したことによるものと考えられた．

経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較では，ADR の発現割合が経口エダラボン群全体で高く，TESAE の発現割合は経口エダラボン群全体で低かった．

経口エダラボン群日本人集団と安全性統合解析集団 1 の比較では，経口エダラボン群日本人集団の TEAE，ADR，重度の TEAE，TESAE，投与中止に至った TEAE，死亡に至った TEAE の発現割合は低く，これらのデータから安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった．

安全性評価集団について，経口エダラボン群全体，静注エダラボン群又は静注プラセボ群のいずれかの投与群で発現割合が 2%以上であった TEAE を投与群別に表 2.5.5.3－2 に要約する．また，経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の静注エダラボン群及び静注プラセボ群についても同じ表に記載した．

表 2.5.5.3−2　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）の SOC 及び PT 別の要約（ALS の通常の進行を除く）--安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
TEAE	126 (68.1)	38（58.5）	161 (87.5)	160 (87.0)	58 (84.1)	56 (82.4)
感染症および寄生虫症						
上気道感染	5 (2.7)	3（4.6）	11 (6.0)	6 (3.3)	7 (10.1)	3 (4.4)
COVID-19	5 (2.7)	0（0）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	4 (2.2)	3（4.6）	27 (14.7)	29 (15.8)	3 (4.3)	5 (7.4)
咽頭炎	0 (0)	0（0）	5 (2.7)	5 (2.7)	2 (2.9)	2 (2.9)
足部白癬	0 (0)	0（0）	4 (2.2)	2 (1.1)	1 (1.4)	1 (1.5)
血液およびリンパ系障害						
貧血	0 (0)	0（0）	0 (0)	4 (2.2)	0 (0)	1 (1.5)
代謝および栄養障害						
食欲減退	4 (2.2)	2（3.1）	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
精神障害						
不眠症	7 (3.8)	2（3.1）	14 (7.6)	15 (8.2)	4 (5.8)	4 (5.9)
うつ病	5 (2.7)	1（1.5）	1 (0.5)	2 (1.1)	0 (0)	1 (1.5)
神経系障害						
頭痛	11 (5.9)	1（1.5）	14 (7.6)	9 (4.9)	4 (5.8)	4 (5.9)
浮動性めまい	7 (3.8)	0（0）	3 (1.6)	4 (2.2)	2 (2.9)	2 (2.9)
血管障害						
高血圧	4 (2.2)	2（3.1）	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (1.4)	0 (0)

表 2.5.5.3－2　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）の SOC 及び PT 別の要約（ALS の通常の進行を除く）--安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害						
咳嗽	5 (2.7)	1（1.5）	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (1.4)	0 (0)
呼吸不全	1 (0.5)	0（0）	2 (1.1)	5 (2.7)	0 (0)	0 (0)
呼吸障害	0 (0)	0（0）	8 (4.3)	2 (1.1)	3 (4.3)	2 (2.9)
誤嚥性肺炎	0 (0)	0（0）	0 (0)	4 (2.2)	0 (0)	2 (2.9)
胃腸障害						
便秘	9 (4.9)	4（6.2）	23 (12.5)	24 (13.0)	8 (11.6)	7 (10.3)
悪心	6 (3.2)	1（1.5）	4 (2.2)	1 (0.5)	2 (2.9)	0 (0)
下痢	4 (2.2)	1（1.5）	8 (4.3)	9 (4.9)	2 (2.9)	4 (5.9)
腹部不快感	4 (2.2)	2（3.1）	3 (1.6)	3 (1.6)	2 (2.9)	0 (0)
口内炎	2 (1.1)	2（3.1）	2 (1.1)	8 (4.3)	1 (1.4)	0 (0)
嚥下障害	0 (0)	0（0）	18 (9.8)	21 (11.4)	8 (11.6)	9 (13.2)
肝胆道系障害						
肝機能異常	1 (0.5)	1（1.5）	2 (1.1)	5 (2.7)	1 (1.4)	0 (0)

表 2.5.5.3－2　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）の SOC 及び PT 別の要約（ALS の通常の進行を除く）--安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
皮膚および皮下組織障害						
発疹	5 (2.7)	1（1.5）	7 (3.8)	4 (2.2)	1 (1.4)	2 (2.9)
皮膚乾燥	4 (2.2)	0（0）	1 (0.5)	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)
湿疹	2 (1.1)	2（3.1）	12 (6.5)	4 (2.2)	5 (7.2)	2 (2.9)
接触皮膚炎	2 (1.1)	1（1.5）	11 (6.0)	6 (3.3)	8 (11.6)	3 (4.4)
そう痒症	2 (1.1)	1（1.5）	3 (1.6)	7 (3.8)	0 (0)	3 (4.4)
紅斑	0 (0)	0（0）	5 (2.7)	3 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.5)
筋骨格系および結合組織障害						
背部痛	10 (5.4)	3（4.6）	7 (3.8)	8 (4.3)	4 (5.8)	1 (1.5)
関節痛	5 (2.7)	1（1.5）	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (1.4)	1 (1.5)
筋骨格痛	5 (2.7)	1（1.5）	2 (1.1)	5 (2.7)	0 (0)	1 (1.5)
四肢痛	5 (2.7)	0（0）	2 (1.1)	2 (1.1)	2 (2.9)	1 (1.5)
筋力低下	2 (1.1)	0（0）	8 (4.3)	10 (5.4)	0 (0)	1 (1.5)
筋肉痛	1 (0.5)	0（0）	4 (2.2)	2 (1.1)	4 (5.8)	1 (1.5)
筋骨格系障害	0 (0)	0（0）	4 (2.2)	6 (3.3)	0 (0)	1 (1.5)

表 2.5.5.3－2　比較的よく見られる TEAE（いずれかの投与群で発現割合が 2%以上）の SOC 及び PT 別の要約（ALS の通常の進行を除く）--安全性評価集団（続き）

	MT-1186-A01 試験		安全性統合解析集団 1		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体	経口エダラボン 105 mg 日本人	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ	静注エダラボン 60 mg	静注プラセボ
SOC PT	N=185 n (%)	N=65 n (%)	N=184 n (%)	N=184 n (%)	N=69 n (%)	N=68 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態						
疲労	9 (4.9)	0（0）	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
末梢腫脹	4 (2.2)	1（1.5）	1 (0.5)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)
発熱	3 (1.6)	0（0）	1 (0.5)	4 (2.2)	0 (0)	3 (4.4)
歩行障害	0 (0)	0（0）	23 (12.5)	17 (9.2)	0 (0)	0 (0)
臨床検査						
尿中ブドウ糖陽性	0 (0)	0	7 (3.8)	3 (1.6)	0 (0)	0 (0)
傷害，中毒および処置合併症						
挫傷	6 (3.2)	3（4.6）	27 (14.7)	16 (8.7)	13 (18.8)	8 (11.8)
皮膚擦過傷	5 (2.7)	0（0）	5 (2.7)	3 (1.6)	2 (2.9)	2 (2.9)
皮膚裂傷	4 (2.2)	1（1.5）	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (1.4)	2 (2.9)
靭帯捻挫	3 (1.6)	2（3.1）	5 (2.7)	4 (2.2)	2 (2.9)	2 (2.9)

略語：ALS = 筋萎縮性側索硬化症；PT = 基本語；SOC = 器官別大分類；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象；COVID-19 = 新型コロナウイルス感染症.
MedDRA/J version 23.0.
出典：5.3.5.3－6 Table 4.1.2.2，5.3.5.3－4 Table 4.5.1

経口エダラボン群全体において安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE は, 疲労（経口エダラボン群全体 4.9%, 静注エダラボン群及び静注プラセボ群 0.0%）, 悪心（経口エダラボン群全体 3.2%, 静注エダラボン群 2.2%, 静注プラセボ群 0.5%）, 浮動性めまい（経口エダラボン群全体 3.8%, 静注エダラボン群 1.6%, 静注プラセボ群 2.2%）, COVID-19（経口エダラボン群全体 2.7%, 静注エダラボン群及び静注プラセボ群 0.0%）, うつ病（経口エダラボン群全体 2.7%, 静注エダラボン群 0.5%, 静注プラセボ群 1.1%）, 食欲減退（経口エダラボン群全体 2.2%, 静注エダラボン群 0.5%, 静注プラセボ群 0%）及び皮膚乾燥（経口エダラボン群全体 2.2%, 静注エダラボン群 0.5%, 静注プラセボ群 0%）であった（2.7.4.2.1.2.2）. 疲労の群間差は, 疲労の状態をあらかじめ定義していなかったこと, 一般的な全身状態の表現に対する米国又はカナダと日本の報告における地域差によるものと思われ, 重症度が重度の事象はなく, 経口エダラボン群の安全性に大きな懸念はないと考えられた.

SOC では, 心臓障害 SOC が経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群より 2%以上の差をもって高かった（経口エダラボン群全体 4.3%, 静注エダラボン群 1.1%, 静注プラセボ群 0.0%）（2.7.4.2.1.2.2）. 経口エダラボン群全体で 9 名が心臓障害 SOC の TEAE として報告されたが, そのうち 5 件は治験薬と関連なしと評価され, これらの TEAE の重症度は軽度又は中等度で, 致死性又は治験薬の中止に至ったものはなかった. 1 件の心臓障害 SOC の TESAE として心房細動が発現し, 1 件の重度の心臓障害 SOC の TEAE として無症候性の頻脈性不整脈が認められたが, これらの事象はいずれも, 治験責任医師により治験薬と関連なしと評価された. 経口エダラボン群全体で報告された心臓障害 SOC の TEAE の 9 件中 8 件は ECG 所見に基づいて報告されたものであった. ECG は MT-1186-A01 試験では評価項目であったが, MCI-186 の試験では評価項目として収集されておらず, MT-1186-A01 試験と MCI-186 試験で報告された心臓 TEAE における群間差は, 評価項目の設定の違いによって生じた可能性があると考えた. なお, 心臓障害 SOC の ALS の通常の進行を含めた感度分析で, その他に新たな TEAE は検出されなかった（5.3.5.3-4 Table 4.3.2）. 心臓障害 SOC の TEAE を評価した結果, 安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった（2.7.4.2.1.2.2）.

感度分析としての MT-1186-A01 試験で ALS の通常の進行を含めたすべての TEAE を対象とした検討では, 経口エダラボン群全体において安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより 5%以上の差をもって高い発現割合で次の 5 つの SOC が特定された（2.7.4.2.1.2.2）. 内訳は, 筋骨格系および結合組織障害（経口エダラボン群全体 35.7%, 静注エダラボン群 19.6%, 静注プラセボ群 21.2%）, 神経系障害（経口エダラボン群全体 21.6%, 静注エダラボン群 14.1%, 静注プラセボ群 12.5%）, 傷害, 中毒および処置合併症（経口エダラボン群全体 26.5%, 静注エダラボン 21.2%, 静注プラセボ群 20.1%）, 呼吸器, 胸郭および縦隔障害（経口エダラボン群全体 17.3%, 静注エダラボン群 10.9%, 静注プラセボ群 11.4%）, 精神障害（経口エダラボン群全体 13.5%, 静注エダラボン群 7.6%, 静注プラセボ群 10.9%）であった. 精神障害 SOC を除き, これらの SOC における群間差は, 主に ALS の通常の進行又は ALS の合併症と関連する TEAE によるものであった. 複数の被験者で報告された精神 TEAE（精神障害 SOC に含まれる PT）

は不眠症，うつ病及び不安であった．重篤な精神 TEAE 又は投与中止に至った精神 TEAE は，経口エダラボン群全体では静注エダラボン群より少なかった．致死性の精神 TEAE は，自殺既遂であった（2.7.4.2.1.2.8.2）．経口エダラボン群全体と静注エダラボン群の精神障害 SOC に該当する TEAE の群間差は，MT-1186-A01 試験期間中には COVID-19 パンデミックがあったことなどの環境が原因である可能性が考えられた．

重度の TEAE の発現割合は，経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群の割合より低かった（経口エダラボン群全体 5.4%，静注エダラボン群 12.0%，静注プラセボ群 15.2%）．また，中等度の TEAE の割合は，経口エダラボン群全体及び安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群間で同程度であった（経口エダラボン群全体 19.5%，静注エダラボン群 22.3%，静注プラセボ群 20.7%）．経口エダラボン群全体で高い頻度で報告された重度の TEAE は，肺炎及び転倒｛それぞれ 2 名（1.1%）｝であり，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群で重度の肺炎及び転倒は報告されなかった（2.7.4.2.1.2.4）．

経口エダラボン群全体又は安全性統合解析集団 1 の 2 つの投与群で 2%以上に認められた TEAE のうち，経口エダラボン群の日本人集団で認められた TEAE で安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群のいずれかより 2%以上の差をもって高い発現割合で報告されたものは，湿疹（経口エダラボン全体集団 1.1%，経口エダラボン日本人集団 3.1%，静注エダラボン 6.5%，静注プラセボ 2.2%），口内炎（経口エダラボン群全体：1.1%，経口エダラボン日本人集団：3.1%，静注エダラボン：1.1%，静注プラセボ：4.3%），上咽頭炎（経口エダラボン群全体：2.2%，経口エダラボン群日本人集団：4.6%，静注エダラボン群：14.7%，静注プラセボ群：15.8%）であり，経口エダラボン群全体の結果と比較して大きな懸念はないと考えられた（2.7.4.2.1.2.2）．

経口エダラボン群全体又は安全性統合解析集団 1 の 2 つの投与群で 2%以上に認められた TEAE のうち，経口エダラボン群全体で認められた TEAE で MCI186-19 試験の静注エダラボン群と比較して 2%以上の差をもって高い発現割合で報告されたものは，COVID-19（経口エダラボン全体 2.7%，MCI186-19 試験静注エダラボン 0%，MCI186-19 試験静注プラセボ 0%），食欲減退（経口エダラボン全体 2.2%，MCI186-19 試験静注エダラボン 0%，MCI186-19 試験静注プラセボ 0%），うつ病（経口エダラボン全体 2.7%，MCI186-19 試験静注エダラボン 0%，MCI186-19 試験静注プラセボ 1.5%），筋骨格痛（経口エダラボン全体 2.7%，MCI186-19 試験静注エダラボン 0%，MCI186-19 試験静注プラセボ 1.5%），疲労（経口エダラボン全体 4.9%，MCI186-19 試験静注エダラボン 0%，MCI186-19 試験静注プラセボ：0%），末梢腫脹（経口エダラボン全体 2.2%，MCI186-19 試験静注エダラボン 0%，MCI186-19 試験静注プラセボ 0%）であったが，疲労を除いていずれも発現割合は低く，大きな問題となる事象はないと考えられた（2.7.4.2.1.2.2）．

ADR は，経口エダラボン群全体で 16.2%，静注エダラボン群では 10.3%，静注プラセボ群では 14.1%であった．経口エダラボン群全体で 2%以上に報告された ADR は，浮動性めまい（経口エダラボン群全体 2.7%，静注エダラボン群 0%，静注プラセボ群 0.5%），疲労（経口エダラボン群全体 2.2%，静注エダラボン群 0%，静注プラセボ群 0%）及び頭痛（経口エダラボン群全体 2.2%，静注エダラボン群 0%，静注プラセボ群 0%）であった（2.7.4.2.1.2.3）．

経口エダラボン群日本人集団において ADR の発現割合は 3.1%であった．TEAE 名は，下痢 1.5%，肝機能異常 1.5%であった．重症度はいずれも軽度であった．

経口エダラボン群全体では ADR は 16.2%に報告されたが，MCI186-19 試験の静注エダラボン群で認められた ADR は 2.9%であり，内訳は肝機能検査（以下，LFT）異常 1.4%，湿疹 1.4%，腹部不快感 1.4%であった．MCI186-19 試験の静注プラセボ群で認められた ADR は 7.4%であり，内訳は浮動性めまい，便秘，発疹，ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症，LFT 異常，総ビリルビン増加，CK 増加がいずれも 1.5%であった．

2.5.5.3.3.2　投与クール別の TEAE の発現割合

ALS の通常の進行を除く TEAE の投与クール別の発現割合は，経口エダラボン群全体，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群間で同程度であった．第 1〜第 6 クールまでの TEAE の発現割合は，いずれの投与群でも経時的な増加はみられなかった．経口エダラボン群全体では，各投与クールでの TEAE の発現割合が安全性統合解析集団 1 の投与群と比較して低かった（2.7.4.2.1.2.5）．

2.5.5.3.3.3　重篤な有害事象の解析

2.5.5.3.3.3.1　死亡

経口エダラボン群全体における死亡の TEAE の発現割合は 1.6%（3/185 名），静注エダラボン群では 2.2%（4/184 名），静注プラセボ群では 1.1%（2/184 名）であった．治験薬と関連ありと判定されたものはなく，経口エダラボン群の自殺既遂以外のすべての致死性の TEAE は呼吸器 TEAE であり ALS の悪化が原因であった（2.7.4.2.1.2.8）．

ALS の通常の進行を含むすべての TEAE を対象とした感度分析により，経口エダラボン群全体における死亡の頻度｛3.2%（6/185 名）｝が安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して高いことが示された（2.7.4.2.1.2.8）．ALS の通常の進行によると評価された 3 名の死亡の内訳は，致死性の ALS 1 名及び致死性の呼吸不全 2 名であった．ALS の通常の進行による死亡を含めた場合，経口エダラボン群全体で死亡の頻度が高かった理由は，ベースライン時に%FVC が 80%未満であった被験者の割合が経口エダラボン群全体（24.9%）において静注エダラボン群及び静注プラセボ群（いずれも 16.3%）と比較して高かったこと，経口エダラボン群全体における ALS 罹病期間の中央値（1.5 年）が静注エダラボン群（1.3 年）及び静注プラセボ群（1.2 年）と比較して長かったことによる試験間の選択基準の違いが原因である可能性が高かった．

なお，経口エダラボン群の日本人集団では死亡は認められなかった．

また，MCI186-19 試験でも静注エダラボン群，静注プラセボ群共に死亡は認められなかった．

2.5.5.3.3.3.2　その他の重篤な有害事象

ALS の通常の進行を除く TESAE の発現割合は，経口エダラボン群全体の 4.9%，静注エダラボン群では 17.4%，静注プラセボ群では 22.3%であった．この結果は，経口エダラボン群全体で主に重篤な胃腸障害 SOC に該当する TEAE（嚥下障害）の発現頻度が低かったことによるもので, MT-1186-A01 試験では経口薬を服用できない被験者を除外したことに起因している可能性が高いと考えられた（2.7.4.2.1.2.9）.

ALS の通常の進行を含むすべての TESAE を対象とした感度分析でも，経口エダラボン群全体における頻度（11.4%）が安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群（静注エダラボン群で 17.4%，静注プラセボ群で 22.3%）と比較して低いことが示された（2.7.4.2.1.2.9）.

SOC では，感染症および寄生虫症 SOC に該当する TESAE の発現割合が，経口エダラボン群全体で静注プラセボ群と比較してわずかに高かった（1.6% vs 1.1%）が，静注エダラボン群で認められた割合（1.6%）とは同程度であった（2.7.4.2.1.2.9）.

安全性評価集団において，治験薬と関連ありと判定された TESAE はなく，経口エダラボン群全体及び安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群間で観察された発現時期（投与クール）に関して TESAE に群間差は認められず，更に TESAE の年齢別の発現割合にも群間差は認められなかった．経口エダラボン群全体で観察された TESAE の発現割合又は事象に関して，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して群間差は認められなかった（2.7.4.2.1.2.9）.

経口エダラボン群日本人集団では，TESAE の発現割合は 15.4%（10 名/65 名）であり，そのうち通常の ALS の進行以外の TESAE は 3.1%（2 名/65 名），事象名は心房細動（重症度 : 軽度）と胸水（重症度 : 重度）であり，いずれの TESAE も治験薬との因果関係は否定された．安全性統合解析集団 1 との比較において経口エダラボン群日本人集団の TESAE 発現割合は低値であり，経口エダラボン群全体との比較においても大きな違いはないと考えた．

経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較では，TESAE の発現割合は MCI186-19 試験の静注エダラボン群で 15.9%（11 名/69 名），静注プラセボ群で 22.1%（15 名/68 名）に比し，経口エダラボン群全体では ALS の進行によるものを除く TESAE の発現割合は 4.9%（9/185 名），ALS の通常の進行を含む TESAE では 11.4%であり，いずれも MCI186-19 試験の静注エダラボン群（15.9%）又は静注プラセボ群（22.1%）より低値と考えられた．

2.5.5.3.3.4　その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った TEAE をその他の重要な TEAE と定義した．投与中止に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は，経口エダラボン群全体の 1.1%，静注エダラボン群では 2.2%，静注プラセボ群では 5.4%であった（2.7.4.2.1.2.10）．経口エダラボン群全体で発現割合が最も低く，静注エダラボン群も静注プラセボ群と比較して低かった．実薬が投与された群では ADR（いずれも非重篤）のために 2 名が投与を中止し，そのうち 1 名が経口エダラボン群（振戦），1 名が静注エダラボン群（中毒性皮疹）であった．

ALS の通常の進行を含む TEAE による感度分析では，投与中止に至った TEAE は，経口エ

ダラボン群全体で 5.9%であり，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して高いことが示されたが，追加された 9 名の TEAE は ALS の通常の進行であった．

治験薬の投与中止に至った TEAE の評価において安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.2.1.2.10）．

経口エダラボン群日本人集団と安全性統合解析集団 1 の比較では，経口エダラボン群日本人集団では中止に至った TEAE はなかった．

経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較では，MCI186-19 試験の静注エダラボン群では中止に至った TEAE はなかったが，静注プラセボ群では 2 名（発疹，呼吸障害）が認められた．経口エダラボン群全体では 2 名の投与中止例があったが，MCI186-19 試験の両群と比較して，投与中止に至った TEAE の発現割合に，経口エダラボン群全体で大きな懸念は認められなかった．

2.5.5.3.3.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.3.3.5.1　末梢性ニューロパチーTEAE

経口エダラボン群全体における末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 2.7%，静注エダラボン群は 16.3%，静注プラセボ群は 15.2%であった．

PT 別で経口エダラボン群全体で最も頻度の高かった末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）は筋力低下であった（経口エダラボン群全体 1.1%, 静注エダラボン群 4.3%, 静注プラセボ群 5.4%）．

ALS の通常の進行を含むすべての末梢性ニューロパチーTEAE を対象とした感度分析では，経口エダラボン群全体におけるすべての TEAE（18.4%）及び投与中止に至った TEAE（1.6%）は，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して高い頻度で認められたが，重度の末梢性ニューロパチーTEAE（1.1%）及び重篤な末梢性ニューロパチーTEAE（0.5%）では，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群より低値であった．このように ALS の通常の進行を含むすべての末梢性ニューロパチーTEAE を含めた場合において経口エダラボン群全体で末梢性ニューロパチーTEAE の頻度が高い理由は，試験の実施地域の違いによって説明できる可能性があると思われた．つまり，筋力低下は，日本，米国，欧州で実施された経口エダラボン群で高い発現割合（16.2%）で報告されたが，経口エダラボン群の日本人集団では報告はなく，日本で実施された静注エダラボン群で 4.3%，静注プラセボ群で 5.4%であった．また，歩行障害は静注エダラボン群で 12.5%，静注プラセボ群で 9.2%に認められたが，日本，米国，欧州で実施された経口エダラボン群では 1.1%に認められた．

末梢性ニューロパチーTEAE が発現した経口エダラボン群全体 5 名中 2 名では，第 6 クールの終了時のふらつきの悪化と振動覚の低下が認められた．

経口エダラボン群全体で報告された末梢性ニューロパチーTEAE のうち，ADR，TESAE 又は投与中止に至ったものはなかった．

経口エダラボン群全体における末梢性ニューロパチーTEAE の種類及び頻度は，静注エダラ

ボン群又は静注プラセボ群とおおむね同程度であり，安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．（2.7.4.2.1.2.11.1）．

2.5.5.3.3.5.2　肝臓 TEAE

経口エダラボン群全体における肝臓 TEAE の発現割合は 3.8%，静注エダラボン群では 4.3%，静注プラセボ群では 5.4%であった．

肝臓 TEAE の発現割合は低く，投与群間で差は認められなかった．この発現割合は，経口エダラボン群全体で最も低く，安全性統合解析集団 1 の静注エダラボン群も静注プラセボ群と比較して低かった．

経口エダラボン群全体で 7 名 8 件の肝臓 TEAE が認められたが，すべて非重篤であり，投与中止に至ったものはなく，Hy's law の基準に該当しなかった．1 件の TEAE は中等度であったが，それ以外はすべて軽度であり，7 名中 3 名で肝臓 TEAE は回復した．経口エダラボン群全体で認められた肝臓 TEAE は，すべてリルゾールを併用していた被験者に発現した．LFT 異常は，リルゾールで高頻度にみられる ADR の 1 つである．

肝臓の ADR は，経口エダラボン群全体において 2 名 2 件認められ，1 名は軽度の肝機能異常，もう 1 名は中等度の AST 増加であった．いずれの被験者も治験薬の投与は継続され，AST 増加の 1 名は回復したが，肝機能異常の 1 名は未回復であった．

経口エダラボン群全体の 1 名に薬物性肝障害が認められたが，軽度かつ非重篤であり，治験薬と関連なし（かつリルゾール使用と関連あり）と治験責任医師により判定された．

経口エダラボン群全体における肝臓 TEAE の種類及び頻度は，静注エダラボン群とおおむね同程度であり，安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．（2.7.4.2.1.2.11.2）．

2.5.5.3.3.5.3　腎臓 TEAE

いずれの投与群でも腎臓 TEAE は報告されなかった（2.7.4.2.1.2.11.3）．

2.5.5.3.3.5.4　アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE

いずれの投与群でも，アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE は報告されなかった（2.7.4.2.1.2.11.4）．

2.5.5.3.3.5.5　呼吸器 TEAE

経口エダラボン群全体における呼吸器 TEAE の発現割合は 9.7%，静注エダラボン群は 10.9%，静注プラセボ群は 11.4%であった．

重度の呼吸器 TEAE は，経口エダラボン群全体で 3 名に認められ，内訳は胸水，気管支分泌物貯留及び呼吸不全であり，いずれも治験薬との関連はないと判定された．

重篤な呼吸器 TEAE の発現割合は経口エダラボン群全体で 1.6%，静注エダラボン群では 6.0%，静注プラセボ群では 6.5%，内訳は胸水，呼吸不全，拘束性肺疾患であり，そのうち呼吸不全は致死性であった．重篤な呼吸器 TEAE で治験責任医師により治験薬と関連ありと判定されたものはなかった．

経口エダラボン群全体の呼吸器 TEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は，安全性統合解析集団 1 の投与群と比較して同程度であり，重度の呼吸器 TEAE，重篤な呼吸器 TEAE，致死性の呼吸器 TEAE 及び投与中止に至った呼吸器 TEAE の発現割合は，いずれも経口エダラボン群全体が安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して低かった．

ALS の通常の進行を含むすべての呼吸器 TEAE を対象とした感度分析により，経口エダラボン群全体（17.3%）では，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と比較して頻度が高いことが示されたが，重篤な呼吸器 TEAE（4.9%），投与中止に至った呼吸器 TEAE（1.6%）及び致死性の呼吸器 TEAE（1.6%）は，安全性統合解析集団 1 の他の 2 つの投与群と同程度であった．ALS の通常の進行を含むすべての呼吸器 TEAE において経口エダラボン群全体で呼吸器 TEAE の頻度が高かった理由は，ベースライン時の%FVC が 80%未満であった被験者の割合が経口エダラボン群全体（24.9%）において静注エダラボン群及び静注プラセボ群（いずれも 16.3%）と比較して高かったことが原因である可能性が高く，これは試験間で選択基準が異なっていたことによる可能性が高いと考えられた（2.7.4.2.1.2.11.5）．

2.5.5.3.3.6　ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る医薬品リスク管理計画書の「重要な特定されたリスク」，「重要な潜在的リスク」

RMP[45]の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー，「重要な潜在的リスク」である神経線維変性に関連する事象について，安全性評価集団における経口エダラボン群の日本人集団を中心に検討した．検索には，MedDRA 標準検索式（SMQ），HLT 又は PT を用いた（2.7.4.1.1.2.3.1）．

2.5.5.3.3.6.1　腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）

急性腎不全 SMQ（狭域及び広域），腎障害 PT，ネフローゼ症候群 PT に基づき，ALS の通常の進行を除く腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE を解析した．

経口エダラボン群全体における腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE の発現はなく，静注エダラボン群では 0.5%，静注プラセボ群では 1.1%であった．

以上より，腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）において，経口エダラボン群の日本人集団に安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.2.1.2.12.1）．

2.5.5.3.3.6.2　肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）

肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 SMQ（狭域），肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害 SMQ（狭域），非感染性肝炎 SMQ（狭域），肝臓関連臨床検査，徴候および症状 SMQ（狭域）に基づき，ALS の通常の進行を除く肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE を解析した．

経口エダラボン群全体における肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の発現割合は 3.8%であり，経口エダラボン群の日本人集団では 4.6%，静注エダラボン群では 4.3%，静注プラセボ群では 5.4%であった．

肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の発現割合は低く，投与群間で差は認められなかった．経口エダラボン群の日本人集団と経口エダラボン群全体の比較においても，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の発現割合に差は認められなかった．

経口エダラボン群の日本人集団で報告された 3 名の肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE のうち，治験責任医師により関連ありと評価された TEAE は肝機能異常の 1 名のみであり，いずれも非重篤であった．

以上より，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）において，経口エダラボン群の日本人集団に安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.2.1.2.12.2）．

2.5.5.3.3.6.3　血小板減少・顆粒球減少

造血障害による血小板減少症 SMQ（狭域及び広域），出血 SMQ（狭域及び広域），造血障害による白血球減少症 SMQ（狭域及び広域）に基づき，ALS の通常の進行を除く血小板減少・顆粒球減少 TEAE を解析した．

経口エダラボン群全体における血小板減少・顆粒球減少 TEAE の発現割合は 5.4%，経口エダラボン群の日本人集団では 4.6%，静注エダラボン群では 16.8%，静注プラセボ群では 14.1%であった．

血小板減少・顆粒球減少 TEAE の発現割合は，静注エダラボン群，静注プラセボ群間で差はなく，経口エダラボン群全体では低かった．経口エダラボン群の日本人集団と経口エダラボン群全体の比較においては，血小板減少・顆粒球減少 TEAE の発現割合に差は認められなかった．血小板減少・顆粒球減少 TEAE のうち，いずれの群でも，最も多く報告された SOC は，傷害，中毒および処置合併症であった．

経口エダラボン群の日本人集団で報告された血小板減少・顆粒球減少 TEAE は，いずれも治験責任医師により非重篤，関連なしと評価された．

以上より，血小板減少・顆粒球減少において，経口エダラボン群の日本人集団に安全性上で懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.2.1.2.12.3）．

2.5.5.3.3.6.4　播種性血管内凝固症候群（DIC）

播種性血管内凝固 PT に基づき，ALS の通常の進行を除く播種性血管内凝固症候群 TEAE を解析した．

いずれの投与群でも播種性血管内凝固症候群 TEAE は報告されなかった（2.7.4.2.1.2.12.4）．

2.5.5.3.3.6.5　急性肺障害

間質性肺疾患 SMQ（狭域及び広域）に基づき，ALS の通常の進行を除く急性肺障害 TEAE を解析した．

経口エダラボン群全体における急性肺障害 TEAE の発現割合は 0.5%であり，静注エダラボン群，静注プラセボ群では報告されなかった．

経口エダラボン群の日本人集団では，急性肺障害 TEAE は報告されなかった．経口エダラボン群全体で報告された急性肺障害 TEAE は，拘束性肺疾患 1 件であり，ALS に伴って発症する拘束性肺疾患と診断され，治験責任医師は，本事象を治験薬と関連なしと判断した．

以上より，急性肺障害において，経口エダラボン群の日本人集団に安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.2.1.2.12.5）．

2.5.5.3.3.6.6　横紋筋融解症

横紋筋融解症／ミオパチーSMQ（狭域）に基づき，ALS の通常の進行を除く横紋筋融解症 TEAE を解析した．

いずれの投与群でも横紋筋融解症 TEAE は報告されなかった（2.7.4.2.1.2.12.6）．

2.5.5.3.3.6.7　ショック・アナフィラキシー

アナフィラキシー反応 SMQ（狭域）及び過敏症 PT，薬物過敏症 PT に基づき，ALS の通常の進行を除くショック・アナフィラキシーTEAE を解析した．

いずれの投与群でもショック･アナフィラキシーTEAE は報告されなかった（2.7.4.2.1.2.12.7）．

2.5.5.3.3.6.8　神経線維変性

感覚異常 NEC HLT 及び振動検査 PT，振動検査異常 PT，神経毒性 PT，神経変性 PT，神経変性障害 PT に基づき，ALS の通常の進行を除く神経線維変性 TEAE を解析した．

経口エダラボン群全体における神経線維変性 TEAE の発現割合は 0.5%であり，静注エダラボン群では 1.1%，静注プラセボ群では 2.7%であった．

経口エダラボン群全体で報告された神経線維変性 TEAE は，神経痛 1 件であり，治験責任医師により，非重篤，治験薬との関連なしと評価された．

経口エダラボン群の日本人集団では，神経線維変性 TEAE は報告されなかった．

以上より，神経線維変性において，経口エダラボン群の日本人集団に安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.2.1.2.12.8）.

2.5.5.3.4　臨床検査値の評価

臨床検査値の解析において，臨床的に意味のある異常と考える血液生化学検査（2.7.4.3.1），血液学的検査（2.7.4.3.2），腎機能検査（2.7.4.3.1.2）又は尿検査（2.7.4.3.3）の解析において安全性への懸念は認められなかった．LFT の測定値（AST，ALT，ALP，総ビリルビン）で臨床的に意味のあると考える異常の発現割合は，経口エダラボン群及び安全性評価集団 1 の他の 2 つの投与群間で同程度であり，LFT 異常の発現割合にも，安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.3.1.1）.

経口エダラボン群日本人集団と安全性統合解析集団 1 との比較においても，安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった.

MT-186-A01 試験全体と MCI186-19 試験の比較においても，安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった.

2.5.5.3.5　バイタルサイン及び 12 誘導心電図

既承認薬の 3 試験ではバイタルサインのデータは収集していなかったため，統合解析に含めなかったが，MT-1186-A01 試験で収集したデータで評価した結果，データはすべて安定しており，バイタルサインに特筆すべき傾向は認められなかった（2.7.4.4.1）.

既承認薬の 3 試験では ECG は収集しなかったため，統合解析に含めなかった．MT-1186-A01 試験で収集した 12 誘導 ECG に関して特筆すべき傾向は認められなかった（2.7.4.4.2）が，12 誘導 ECG に関連する TEAE として 0.5%に心室肥大の ECG 所見，0.5%に心筋梗塞の ECG 所見が報告されたが，無症候性の ECG 所見であり，既往歴又は併存する TEAE による影響が考えられた.

エダラボンが QTc に及ぼす影響を評価するため，既承認薬の治療用量及び治療用量を超える用量（それぞれ 60 mg 及び 300 mg）を用いた QT 試験を健康男性被験者 27 名対象に実施した（MCI-186-J25 試験）．本試験では，静注エダラボン投与による ECG への臨床的に意味のある影響はなく，QTc 間隔を延長させるリスクは認められなかった（2.7.2.3.4.2）.

2.5.5.3.6　コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）

C-SSRS のデータは，既承認薬の 3 試験で収集しなかったため，統合解析に含めなかったが，MT-1186-A01 試験で自殺傾向について評価した．本試験で 1 名に自殺傾向に関連した TEAE（致死性の TESAE として自殺既遂）が認められた．一般的な慢性疾患の患者に共通して ALS でもうつ病が発症することが知られており [42]，特に ALS では年齢／性別を適合させた対照群と比較して大うつ病の有病率が 2〜3 倍と高いことが明らかになっている [43]．MT-1186-A01 試

験で実施した C-SSRS による評価では，自殺念慮又は自殺行為に特筆すべき傾向は認められなかった（2.7.4.4.4）.

2.5.5.3.7　感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚）

しびれ感，ふらつきのデータ並びに振動覚の解析で特筆すべき傾向は認められなかった（2.7.4.4.5）.

2.5.5.4　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.4.1　内因性要因

経口エダラボンで報告された TEAE の発現割合に関して，年齢別又は性別で安全性統合解析集団 1 と比較したところ，臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.4.5.1）.

2.5.5.4.2　外因性要因

安全性評価集団では，外因性要因の解析は実施しなかった（2.7.4.5.2）.

2.5.5.4.3　薬物相互作用

エダラボンの PK は，CYP 分子種，UGT 分子種又は主要なトランスポーターの阻害剤によって顕著な影響を受けないと考えられた．セファゾリンナトリウム，セフォチアム塩酸塩及びピペラシリンナトリウムなどの抗生物質とエダラボンを併用した場合，腎機能障害が悪化するおそれがある．これらの抗生物質と併用する場合は，患者の観察を十分に行い，腎機能検査を定期的に行う必要がある（2.7.4.5.5）.

2.5.5.4.4　妊婦及び授乳婦への使用

妊婦及び授乳婦を対象とした臨床試験は実施していないため，本剤がヒトにおいて乳汁へ移行するか否かは不明であるが，授乳中のラットでは，エダラボン及びその代謝物が乳汁中に移行することが明らかになっている．したがって，授乳期の患者においては，患者へのエダラボン投与の臨床的必要性及び授乳乳児へのエダラボンの潜在的な有害な作用又は母体のコンディションを考慮する必要がある（2.7.4.5.6）.

2.5.5.4.5　過量投与

ALS の臨床試験又は ALS に対する市販後の使用経験において，エダラボンの過量投与の症例は報告されていない（2.7.4.5.7）.

2.5.5.4.6　薬物乱用

臨床試験又は市販後の使用経験から，エダラボンによる薬物乱用の可能性が示唆される情報は得られていない．非臨床試験で，動物にエダラボンを投与しても，強化効果又は報酬効果は誘発されなかった（2.7.4.5.8）．

2.5.5.4.7　離脱症状及び反跳現象

臨床試験又は市販後の使用経験から，エダラボンによる離脱症状及び反跳現象の可能性が示唆される情報は得られていない（2.7.4.5.9）．

2.5.5.4.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

臨床試験又は市販後の使用経験から，自動車運転及び機械操作で精神機能に対するエダラボンの影響が示唆される情報は得られていない（2.7.4.5.10）．

2.5.5.4.9　腎機能障害患者への投与

静注エダラボンの PK プロファイルに対して，軽度及び中等度の腎機能障害による臨床的に重大な影響は認められていない（MCI-186-J22 試験）．したがって，これらの患者において用量調節の必要はない．重度の腎機能障害患者を対象とした臨床試験は実施していない（2.7.4.5.3）．

2.5.5.4.10　肝機能障害患者への投与

静注エダラボンの PK プロファイルに対して，軽度，中等度及び重度の肝機能障害による臨床的に重大な影響は認められていない（MCI-186-E05 試験，MCI-186-J23 試験）．したがって，これらの患者において用量調節の必要はない（2.7.4.5.4）．

2.5.5.5　市販後のデータ

ラジカット静注剤は，国内において 2001 年 4 月に AIS の効能又は効果で承認を取得し，既に再審査が終了している．AIS の製造販売後調査及び ADR のまとめは，再審査申請資料概要に記載のとおりである．続いて，国内において，ALS の効能又は効果が 2015 年 6 月に一部変更承認され，再審査期間 10 年が指定された．

2021 年 4 月 3 日までに，国内外の市販後の使用経験において合計 11,400 名の ALS 患者がラジカット静注剤を投与され，許容可能な安全性プロファイルが示されている．

ラジカット静注剤の国内市販後において実施中の製造販売後調査及び国内市販後における

ADR のまとめは，第 8 回安全性定期報告書（調査単位期間：2020 年 4 月 4 日～2021 年 4 月 3 日）に記載のとおりである．また，海外も含めた最新の市販後の使用実績の要約は，各国規制当局に提出される PBRER（調査単位期間：2020 年 4 月 4 日～2021 年 4 月 3 日）に記載しており，承認された適応症において，ベネフィット・リスクプロファイルに変更を要する新たな安全性検討事項は認められなかった（2.7.4.6）．

2.5.5.6　ALS 患者に対する第 III 相臨床試験の長期安全性に関する要約

2.5.5.6.1　ALS 患者に対する総括的長期安全性評価計画

ALS 患者に対する本剤の長期安全性は，MT-1186-A01 試験の試験開始から 48 週時点までの安全性データを用いて，既承認薬の臨床試験結果と比較して評価した．比較に用いた既承認薬の安全性データは，MCI186-16，MCI186-17 及び MCI186-19 試験の 3 試験において第 12 クールまでの間で実薬が継続して投与された被験者である．これら 3 試験の安全性データより構成された安全性統合解析集団 2（以下，長期静注エダラボン群）と試験開始から 48 週時点までの MT-1186-A01 試験の安全性データ（以下，長期経口エダラボン群）を合わせて長期安全性評価集団とし，これを用いて統合解析を実施した．

24 週時点の中間解析と同様に，2.5.5.3.1 に記載した安全性評価項目については，MT-1186-A01 試験全体と有効性評価の比較対象として用いている MCI186-19 試験の 48 週までの安全性データと比較することで評価した．更に MT-1186-A01 試験の日本人集団の安全性については，MT-1186-A01 試験全体と比較し，違いがある場合等，必要に応じて安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群と比較することで評価した．また，肝関連の TEAE 及び腎関連の TEAE については，ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP[45]の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）として MT-1186-A01 試験の日本人集団の長期安全性について評価した．

24 週時点の中間データと同様に，長期安全性評価では，MT-1186-A01 試験における ALS の通常の進行を除く TEAE と，安全性統合解析集団 2 のすべての TEAE を評価した．ただし，必要に応じて，MT-1186-A01 試験で認められた ALS の通常の進行を含むすべての TEAE を用いて感度分析を行った．MT-1186-A01 試験で報告された ALS の通常の進行によると判断された TEAE を含めたすべての TEAE については，MT-1186-A01 試験の総括報告書に要約した．

既承認薬の安全性統合解析集団 2 の TEAE は，MT-1186-A01 試験で用いた MedDRA と同じバージョンで比較するため，MedDRA/J version 17.0 から MedDRA/J version 23.0 に再分類した．

ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP[45]の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー，「重要な潜在的リスク」である神

経線維変性に関連する事象については，長期安全性評価集団における経口エダラボン群の日本人集団を中心に検討した．検索には，SMQ，HLT 又は PT を用いた（2.7.4.1.1.2.3.1）．

なお，MT-1186 の安全性は MT-1186-A01 試験の 24 週時点までの結果より評価した結果を申請資料として提出し，審査中に 48 週までの結果を追加提出した．

2.5.5.6.2　長期安全性評価集団における曝露量，人口統計学的特性，ALS のベースライン特性及び被験者の内訳

MT-1186-A01 試験では，計 185 名に本剤が投与された．このうち，141 名に 12 クール（12 ケ月）にわたり本剤が投与された．安全性統合解析集団 2 では，計 126 名に静注エダラボンが投与され，このうち，98 名は 12 クール（12 ケ月）にわたり静注エダラボンが投与された．

人口統計学的特性及び ALS のベースライン特性は安全性評価集団とほぼ同じであり，5.3.5.3－9 Table 2.1, Table 2.2 に示した．

48 週間の期間中に中止した割合は，長期経口エダラボン群全体の 24.9%に対して，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 23.0%であった（2.7.4.7.1.2.2）．長期経口エダラボン群日本人集団で試験を中止した割合は 18.5%であり，長期経口エダラボン群全体（24.9%）より低かった．

2.5.5.6.3　有害事象の解析（長期安全性評価集団）

2.5.5.6.3.1　概要及び比較的よく見られる有害事象（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団の TEAE（ALS の通常の進行を除く）の概要を表 2.5.5.6－1 に示した．また，長期経口エダラボン群の日本人集団，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群についても同じ表に記載した．

表 2.5.5.6－1　TEAE の概要（ALS の通常の進行を除く）--長期安全性評価集団

	MT-1186-A01 試験（48 週）				安全性統合解析集団 2		MCI186-19 試験	
	経口エダラボン 105 mg 全体 N=185		経口エダラボン 105 mg 日本人 N=65		静注エダラボン 60 mg N=126		静注エダラボン 60 mg N=69	
TEAE 分類	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数	n (%)	発現件数
TEAE	157 (84.9)	596	55 (84.6)	163	122 (96.8)	608	67 (97.1)	313
ADR	37 (20.0)	62	3 (4.6)	3	17 (13.5)	23	5 (7.2)	9
重度の TEAE	13 (7.0)	24	1 (1.5)	1	33 (26.2)	47	11 (15.9)	13
TESAE	16 (8.6)	21	2 (3.1)	2	55 (43.7)	83	26 (37.7)	38
投与中止に至った TEAE	3 (1.6)	7	0 (0)	0	8 (6.3)	8	0 (0)	0
死亡に至った TEAE	5 (2.7)	5	0 (0)	0	7 (5.6)	7	2 (2.9)	2

略語：ADR = 副作用；ALS = 筋萎縮性側索硬化症；TEAE = 治験治療下で発現した有害事象；TESAE = 治験治療下で発現した重篤な有害事象.
出典：5.3.5.3－9 Table 4.1.1.

これらのデータから長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.7.2.1.1）．長期経口エダラボン群全体では，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群と比較して，TEAE，重度の TEAE，TESAE，投与中止や死亡に至った TEAE の発現割合が低かったが，ADR の発現割合が高かった．死亡に至った TEAE は，長期経口エダラボン群全体で 5 名に，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 7 名に認められた（2.7.4.7.2.1.8）．

長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較では，ADR の発現割合が長期経口エダラボン群全体で高く，TEAE，重度の TEAE，TESAE 及び死亡に至った TEAE の発現割合は長期経口エダラボン群全体で低かった．

長期経口エダラボン群日本人集団と長期経口エダラボン群全体の比較では，TEAE の発現割合は同程度であったが，ADR，重度の TEAE，TESAE，投与中止に至った TEAE，死亡に至った TEAE の発現割合は長期経口エダラボン群日本人集団の方が低かった．これらのデータから長期安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった．

長期経口エダラボン群全体で発現割合が 2%以上であった TEAE のうち，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より 2%以上の差をもって高い発現割合で報告された TEAE で，かつ，24 週時点以降に新たに認められた事象は，尿路感染，不安，胃食道逆流性疾患，腹痛，口内乾燥，尿閉，末梢性浮腫，AST 増加，偶発的過量投与及び転倒であった（2.7.4.7.2.1.2）．偶発的過量投与の群間差は，TEAE として報告の仕方及び投与経路の違いが原因と考えられた．偶発的過量投与の TEAE を発現した 6 名のうち，服薬率が 120%を超えた被験者はなく，重症度はいずれも軽度であった．偶発的過量投与による新たな TEAE や症状は認められなかった．偶発的過量投与以外の長期経口エダラボン群全体で新たに認められた 9 つの TEAE のうち，重度の TEAE 又は TESAE は転倒（それぞれ 2 名，1.1%）であり，死亡に至った TEAE はなかった．

SOC 別の発現割合では，長期経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より 2%以上の差をもって高かった SOC は心臓障害，血管障害，代謝および栄養障害及び精神障害であった（2.7.4.7.2.1.2）．

心臓 TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 6.5%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 1.6%であった．長期経口エダラボン群全体で 24 週以降に新たに発現した心臓 TEAE は，上室性頻脈，徐脈，洞性徐脈及び心筋梗塞の ECG 所見の 4 事象であり，このうち，治験薬と関連ありと判定された事象は 1 件（心筋梗塞の ECG 所見，軽度かつ非重篤）で，TESAE は 1 件（上室性頻脈，中等度，因果関係なし）であった．24 週時点の中間解析と同様に，心臓 TEAE における群間差は，評価項目の設定の違いによって生じた可能性があると考えた．血管障害 TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 7.0%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 4.0%であった．血管障害 TEAE のうち，長期経口エダラボン群全体で複数の被験者で報告された TEAE は高血圧（7 名，3.8%）及びほてり（2 名，1.1%）であり，いずれの事象も経時的に増加傾向は認められず，重度の TEAE や TESAE はなかった（2.7.4.7.2.1.2）．代謝および栄養障害 TEAE の発現割合は，長期経口エダラ

ボン群全体で 7.0%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 4.0%であった．代謝および栄養障害 TEAE のうち，長期経口エダラボン群全体で複数の被験者で報告された TEAE は食欲減退（7 名，3.8%）及び低ナトリウム血症（2 名，1.1%）であったが，いずれも軽度又は中等度であり，治験薬との因果関係がないと評価された（2.7.4.7.2.1.2）．精神障害 TEAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 15.7%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 13.5%であった．精神障害 TEAE の群間差は，MT-1186-A01 試験期間中には COVID-19 パンデミックがあったことなどの環境が原因である可能性が考えられた．精神障害 TEAE のうち，長期経口エダラボン群全体で複数の被験者で報告された事象は不眠症，うつ病及び不安であり，いずれの事象も経時的に発現割合の増加は認められなかった（2.7.4.7.2.1.2）．

感度分析としての MT-1186-A01 試験で ALS の通常の進行を含めたすべての TEAE を対象とした検討では，長期経口エダラボン群全体において安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より発現割合が 5%以上の差をもって高い 6 つの SOC が特定された（2.7.4.7.2.1.2）．内訳（長期経口エダラボン群全体，長期静注エダラボン群）は，筋骨格系および結合組織障害（48.6%，28.6%），神経系障害（32.4%，15.9%），精神障害（20.5%，13.5%），代謝および栄養障害（9.2%，4.0%），血管障害（9.2%，4.0%）及び臨床検査（15.1%，8.7%）であった．筋骨格系および結合組織障害 SOC 及び神経系障害 SOC の群間差は，主に ALS の通常の進行又は ALS に関する合併症と関連する TEAE を MT-1186-A01 試験で収集したことによるものと考えられた．

重症度別の解析では，重度又は中等度 TEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低かった（重度の TEAE : 長期経口エダラボン群全体 7.0%，長期静注エダラボン群 26.2% ; 中等度の TEAE : 長期経口エダラボン群全体 27.0%，長期静注エダラボン群 34.1%）．長期経口エダラボン群全体で多く報告された重度の TEAE は，肺炎｛1.6%（3/185 名）｝及び転倒｛1.1%（2/185 名）｝であった．安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では，重度の肺炎の発現割合は 0.8%（1/126 名）であり，重度の転倒は報告されなかった（2.7.4.7.2.1.4）．

ADR（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 20.0%，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 13.5%であった．長期経口エダラボン群全体で 2%以上に報告された ADR は浮動性めまい（長期経口エダラボン群全体 2.7%，長期静注エダラボン群 0%），疲労（長期経口エダラボン群全体 2.2%，長期静注エダラボン群 0%）及び頭痛（長期経口エダラボン群全体 2.2%，長期静注エダラボン群 0%）であり，このうち，24 週以降に新たに発現した ADR はなかった（2.7.4.7.2.1.3）．

長期経口エダラボン群日本人集団において ADR の発現割合は 4.6%であり，24 週以降に新たに発現した事象は軽度の倦怠感｛1 名，1.5%｝のみであった（2.7.4.7.2.1.3）．

長期経口エダラボン群全体では ADR は 20.0%に報告されたが，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群で認められた ADR は 7.2%であり，内訳は回転性めまい，腹部不快感，湿疹，皮脂欠乏性湿疹，背部痛，頻尿，肝機能検査異常，白血球数増加がいずれも 1.4%であった（2.7.4.7.2.1.3）.

2.5.5.6.3.2　投与クール別の TEAE の発現割合（長期安全性評価集団）

ALS の通常の進行を除く TEAE の投与クール別の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低かった．第 1～12 クールまでの 3 クールごとの各投与クールの TEAE の発現割合は，いずれの投与群でも経時的に増加しなかった.

長期経口エダラボン群全体で，第 7～9 クールと第 10～12 クールの TEAE の発現割合の合計と第 1～3 クールと第 4～6 クールの TEAE の発現割合の合計を比較したところ，第 7～12 クールで 2%以上の差をもって高い発現割合が認められた事象は，便秘と皮膚炎であった．いずれの事象も，経時的な発現割合に大きな差は認められなかった（2.7.4.7.2.1.5）.

2.5.5.6.3.3　重篤な有害事象の解析（長期安全性評価集団）

2.5.5.6.3.3.1　死亡（長期安全性評価集団）

長期経口エダラボン群全体における死亡に至った TEAE の発現割合は 2.7%（5/185 名），安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 5.6%（7/126 名）であり，長期経口エダラボン群全体で 24 週以降に新たに発現した死亡に至った TEAE は，肺炎 1 件と糖尿病性ケトアシドーシス 1 件であった．治験薬と関連ありと判定された死亡に至った TEAE はなく，長期経口エダラボン群全体の自殺既遂及び糖尿病性ケトアシドーシス以外のすべての死亡に至った TEAE は呼吸器 TEAE であり ALS の悪化が原因であった．24 週時点以降に糖尿病性ケトアシドーシスを発現した被験者は同じ日に急性呼吸不全を発現し，急性呼吸不全は ALS の通常の進行による死亡に至った TEAE と判断された（2.7.4.7.2.1.8）.

なお，長期経口エダラボン群の日本人集団では死亡に至った TEAE は認められなかった.

MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群では，死亡に至った TEAE は 2.9%（2/69 名）であり，その内訳は，呼吸不全と呼吸障害が各 1 件であった.

ALS の通常の進行を含むすべての TEAE を対象とした感度分析により，長期経口エダラボン群全体における死亡に至った TEAE の発現頻度｛6.5%（12/185 名）｝は安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群（5.6%）と同程度であった（2.7.4.2.1.2.8）．長期経口エダラボン群全体における ALS の通常の進行によるものと判断された死亡に至った TEAE は 8 名で，24 週時点以降に新たに発現した死亡に至った TEAE は 5 名であり，その内訳は，呼吸不全，致死性の ALS，急性呼吸不全，栄養補給障害及び肺障害が各 1 名であった.

2.5.5.6.3.3.2　その他の重篤な有害事象（長期安全性評価集団）

ALS の通常の進行を除く TESAE の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 8.6%（16/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 43.7%（55/126 名）であった（2.7.4.7.2.1.9）.

ALS の通常の進行を含むすべての TESAE を対象とした感度分析でも，長期経口エダラボン群全体における頻度（25.9%）が安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群と比較して低いことが示された（2.7.4.7.2.1.9）.

長期経口エダラボン群全体における TESAE（ALS の通常の進行を除く）のうち，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より 1%以上の差をもって高い発現割合を示した SOC は，代謝および栄養障害 SOC，心臓障害 SOC 及び傷害，中毒および処置合併症 SOC であり，そのうち，PT 別で複数の被験者に認められた TESAE は転倒（2 名，1.1%）のみであった（2.7.4.7.2.1.9）.

治験薬と関連ありと判定された TESAE はなく，長期経口エダラボン群全体における TESAE の発現割合は，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低かった（2.7.4.7.2.1.9）. また，長期経口エダラボン群全体では，発現時期（投与クール）ごとの TESAE の発現割合に大きな傾向は認められず（2.7.4.7.2.1.9.2），年齢群別にも大きな群間差をもつ TESAE は認められなかった（2.7.4.7.2.1.9.3）.

長期経口エダラボン群日本人集団では，ALS の通常の進行を含む TESAE の発現割合は 32.3%（21/65 名），そのうち通常の ALS の進行以外の TESAE は 3.1%（2/65 名），事象名は心房細動（重症度：軽度）と胸水（重症度：重度）であり，いずれの TESAE も 24 週時点までに発現し，治験薬との因果関係は否定された．長期経口エダラボン群日本人集団の ALS の通常の進行を含む TESAE 発現割合は安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低く，また，長期経口エダラボン群全体より高かった（2.7.4.7.2.1.9）.

長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較では，TESAE の発現割合は MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群で 37.7%（26/69 名）に比し，長期経口エダラボン群全体では ALS の通常の進行によるものを除く TESAE の発現割合は 8.6%（16/185 名），ALS の通常の進行を含む TESAE では 25.9%（48/185 名）であり，いずれも MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群より低かった（2.7.4.7.2.1.9）.

2.5.5.6.3.4　その他の重要な有害事象（長期安全性評価集団）

24 週時点の中間解析と同様に，治験薬の投与中止に至った TEAE をその他の重要な TEAE と定義した．投与中止に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は，長期経口エダラボン群全体では 1.6%（3/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群｛6.3%（8/126 名）｝よりも低かった（2.7.4.7.2.1.10）．長期経口エダラボン群全体での投与中止

に至った TEAE（ALS の通常の進行を除く）のうち，24 週時点以降に新たに発現した事象は 1 件（肺炎）のみであり，発現割合や種類に長期経口エダラボン群全体で問題となる長期の安全性の懸念は認められなかった．

ALS の通常の進行を含む TEAE による感度分析では，投与中止に至った TEAE は，経口エダラボン群全体で 8.6%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より高かった．このうち，ALS の通常の進行による投与中止に至った TEAE において，24 週時点以降に新たに発現した事象は，長期経口エダラボン群全体で，呼吸不全，呼吸困難，肺障害及び疾患進行が各 1 名であった（2.7.4.7.2.1.10）．これらの事象は ALS の通常の症状と考えられ，事象の種類を検討した結果，経口エダラボンで長期の安全性上懸念される新たなシグナルは検出されなかった．

長期経口エダラボン群日本人集団では中止に至った TEAE はなく，MCI186-19 試験の長期静注エダラボン群でも中止に至った TEAE はなかった．

以上より，治験薬の投与中止に至った TEAE の評価において長期安全性の懸念は認められなかった（2.7.4.7.2.1.10）．

2.5.5.6.3.5　器官別又は症候群別有害事象の解析（長期安全性評価集団）

2.5.5.6.3.5.1　末梢性ニューロパチーTEAE（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団においても，末梢性ニューロパチーSMQ に基づく ALS の通常の進行を除く末梢性ニューロパチーTEAE の解析に焦点を当て，ALS の通常の進行を含むすべての末梢性ニューロパチーTEAE について感度分析を行った．

長期経口エダラボン群全体における末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 3.8%，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群は 22.2%であった．長期経口エダラボン群全体で報告された末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）のうち，重度の TEAE は 0.5%であり，ADR，TESAE 又は投与中止に至った TEAE はなかった．

長期経口エダラボン群全体において，PT 別で最も頻度の高かった末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）は筋力低下であった（長期経口エダラボン群全体 1.1%，長期静注エダラボン群 3.2%）．24 週時点以降に新たに発現した末梢性ニューロパチーTEAE（ALS の通常の進行を除く）は，末梢性ニューロパチー及び歩行障害が各 1 名であり，いずれの事象も治験薬との因果関係はないと判断された．

ALS の通常の進行を含むすべての末梢性ニューロパチーTEAE を対象とした感度分析では，長期経口エダラボン群全体における TEAE 及び投与中止に至った TEAE は，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群と比較して高い頻度（長期経口エダラボン群全体，長期静注エダラボン群：TEAE は 25.9%，22.2%；中止に至った TEAE は 1.6%，0%）で認められたが，重

度の末梢性ニューロパチーTEAE 及び末梢性ニューロパチーTESAE では，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低かった（長期経口エダラボン群全体，長期静注エダラボン群：重度の TEAE は 2.7%，4.8% ; TESAE は 0.5%，3.2%）．ALS の通常の進行を含めた場合，長期経口エダラボン群全体の末梢性ニューロパチーTEAE の頻度が高かった理由は，24 週時点の中間解析と同様に，主に筋力低下の発現割合が高いことに起因した．筋力低下の発現割合の群間差は，24 週時点までと同様に試験の実施地域の違いによるものと思われた．

ALS の通常の進行を除く末梢性ニューロパチーTEAE が発現した長期経口エダラボン群全体の 7 名のうち，24 週以降に新たに発現したしびれ感やふらつきの異常又は振動覚の低下が報告された被験者はいなかった．

長期経口エダラボン群全体における末梢性ニューロパチーTEAE の種類及び頻度は，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群とおおむね同程度であり，経口エダラボンに長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．（2.7.4.7.2.1.11.1）．

2.5.5.6.3.5.2　肝臓 TEAE（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，肝障害（包括的検索 SMQ）に基づく肝臓 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

長期経口エダラボン群全体における肝臓 TEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 4.3%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群（6.3%)より低かった．

長期経口エダラボン群全体で 8 名に 12 件の肝臓 TEAE が認められ，24 週時点以降に新たに発現した肝臓 TEAE は 1 名の 2 件（軽度の ALT 増加及び軽度の AST 増加，因果関係あり）であった．長期経口エダラボン群全体で発現した肝臓 TEAE はすべて非重篤であり，投与中止に至ったものはなく，Hy’s law の基準に該当しなかった．1 件の TEAE（AST 増加）は中等度であったが，それ以外はすべて軽度であり，8 名中 6 名で肝臓 TEAE は回復した．長期経口エダラボン群全体で認められた肝臓 TEAE は，すべてリルゾールを併用していた被験者に発現した．

治験薬と関連ありと判断された肝臓 TEAE は，長期経口エダラボン群全体において 3 名に 4 件（軽度の肝機能異常，中等度の AST 増加，軽度の ALT 増加及び軽度の AST 増加）が認められ，いずれの被験者も治験薬の投与は継続された．中等度の AST 増加と肝機能異常の 1 名は回復した．軽度の ALT 増加及び軽度の AST 増加は未回復と評価されたが，48 週時点の ALT の臨床検査値は正常範囲内であった．

長期経口エダラボン群全体における肝臓 TEAE の種類及び頻度は，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群とおおむね同程度であり，経口エダラボンに長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．（2.7.4.7.2.1.11.2）．

2.5.5.6.3.5.3　腎臓 TEAE（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，急性腎不全 SMQ 及び慢性腎臓病 SMQ に基づき，腎臓 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

いずれの投与群でも腎臓 TEAE は報告されなかった（2.7.4.7.2.1.11.3）．

2.5.5.6.3.5.4　アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，アナフィラキシー反応 SMQ，過敏症 PT 及び薬物過敏症 PT に基づき，アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE（ALS の通常の進行を除く）を解析した．

アナフィラキシー様／過敏症反応 TEAE は安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群で 1 名報告されたが，長期経口エダラボン群全体では報告されなかった（2.7.4.7.2.1.11.4）．

2.5.5.6.3.5.5　呼吸器 TEAE（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，呼吸器，胸郭および縦隔障害 SOC に基づき，ALS の通常の進行を除く呼吸器 TEAE を主に評価し，ALS の通常の進行を含むすべての呼吸器 TEAE について感度分析を行った．

長期経口エダラボン群全体における呼吸器 TEAE（ALS の通常の進行を除く）の発現割合は 14.6%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群（24.6%）より低かった．重度の呼吸器 TEAE，呼吸器 TESAE，死亡に至った呼吸器 TEAE 及び投与中止に至った呼吸器 TEAE の発現割合は，いずれも長期経口エダラボン群全体が安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群より低かった．

重度の呼吸器 TEAE（ALS の通常の進行を除く）は，長期経口エダラボン群全体で 3 名に認められ，内訳は胸水，気管支分泌物貯留及び呼吸不全であり，いずれの事象も 24 週時点までに発現した事象であり，治験薬との関連はないと判定された．

呼吸器 TESAE（ALS の通常の進行を除く）は，長期経口エダラボン群全体で 3 名に認められ，内訳は胸水，呼吸不全及び拘束性肺疾患であり，そのうち呼吸不全は死亡に至った TEAE であった．長期経口エダラボン群全体で認められた呼吸器 TESAE は，いずれの事象も 24 週時点までに発現した事象であり，治験薬との関連はないと判定された．

ALS の通常の進行を含むすべての呼吸器 TEAE を対象とした感度分析により，長期経口エダラボン群全体（29.2%）では，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群（24.6%）と比較して頻度が高いことが示されたが，呼吸器 TESAE（8.1%），投与中止に至った呼吸器 TEAE（3.2%）及び死亡に至った呼吸器 TEAE（3.2%）は，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群（16.7%，4.8%，4.8%）より低かった．ALS の通常の進行を含むすべての呼吸器 TEAE において長期経口エダラボン群全体で呼吸器 TEAE の頻度が高かった理由は，ベースライン時の%FVC が 80%未満であった被験者の割合が長期経口エダラボン群全体（24.9%）において安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群（9.5%）と比較して高かったことが原因である

可能性が考えられる. これは試験間で選択基準が異なっていたことによる可能性が高いと考えられた（2.7.4.7.2.1.11.5）.

長期経口エダラボン群全体における呼吸器 TEAE において，経口エダラボンに長期の安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.7.2.1.11.5）.

2.5.5.6.3.6　ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る医薬品リスク管理計画書の「重要な特定されたリスク」,「重要な潜在的リスク」（長期安全性評価集団）

ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る RMP[45)]の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー,「重要な潜在的リスク」である神経線維変性に関連する事象について, 長期安全性評価集団における長期経口エダラボン群の日本人集団を中心に検討した．検索には，SMQ，HLT 又は PT を用いた（2.7.4.7.2.1.12）.

2.5.5.6.3.6.1　腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，急性腎不全 SMQ（狭域及び広域），腎障害 PT，ネフローゼ症候群 PT に基づき，ALS の通常の進行を除く腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE を解析した.

長期経口エダラボン群全体における腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）TEAE の発現はなく，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 0.8%であった.

以上より，腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群）において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.7.2.1.12.1）.

2.5.5.6.3.6.2　肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において, 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 SMQ（狭域）, 肝不全, 肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害 SMQ（狭域），非感染性肝炎 SMQ（狭域），肝臓関連臨床検査，徴候および症状 SMQ（狭域）に基づき，ALS の通常の進行を除く肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE を解析した.

長期経口エダラボン群全体における肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の発現割合は 4.3%であり，長期経口エダラボン群の日本人集団では 4.6%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 6.3%であった.

肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAE の発現割合は低く，長期

経口エダラボン群全体や長期経口エダラボン群日本人集団の発現割合が安全性統合解析集団2の長期静注エダラボン群より低かった．長期経口エダラボン群の日本人集団と長期経口エダラボン群全体の比較においても，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAEの発現割合に差は認められなかった．24週時点以降に新たに発現した肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAEは，長期経口エダラボン群全体で1名（軽度のAST増加と軽度のALT増加，いずれも治験薬と因果関係あり）に発現し，48週投与完了の時点まで未回復であったが，48週時点の肝機能検査においてALTは基準範囲内であった．長期経口エダラボン群の日本人集団においては，24週時点以降に新たに発現した肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）TEAEはなかった．

以上より，肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸）において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.7.2.1.12.2）．

2.5.5.6.3.6.3　血小板減少・顆粒球減少（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，造血障害による血小板減少症 SMQ（狭域及び広域），出血SMQ（狭域及び広域），造血障害による白血球減少症SMQ（狭域及び広域）に基づき，ALSの通常の進行を除く血小板減少・顆粒球減少TEAEを解析した．

長期経口エダラボン群全体における血小板減少・顆粒球減少TEAEの発現割合は8.6%，長期経口エダラボン群の日本人集団では7.7%，安全性統合解析集団2の長期静注エダラボン群では27.8%であった．

血小板減少・顆粒球減少TEAEの発現割合は，安全性統合解析集団2の長期静注エダラボン群と比較して，長期経口エダラボン群全体では低かった．長期経口エダラボン群の日本人集団と長期経口エダラボン群全体の比較においては，血小板減少・顆粒球減少TEAEの発現割合は同程度であった．

長期経口エダラボン群の日本人集団で報告された血小板減少・顆粒球減少TEAEのうち，24週以降に新たに発現した事象は挫傷の2名であり，いずれも治験責任医師により非重篤，関連なしと評価された．

以上より，血小板減少・顆粒球減少において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上で懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.7.2.1.12.3）．

2.5.5.6.3.6.4　播種性血管内凝固症候群（DIC）（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，播種性血管内凝固PTに基づき，ALSの通常の進行を除く播種性血管内凝固症候群TEAEを解析した．

長期安全性評価集団のいずれの投与群でも播種性血管内凝固症候群 TEAE は報告されず，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上で懸念される新たなシグナルは認

められなかった（2.7.4.7.2.1.12.4）.

2.5.5.6.3.6.5　急性肺障害（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，間質性肺疾患 SMQ（狭域及び広域）に基づき，ALS の通常の進行を除く急性肺障害 TEAE を解析した.

長期経口エダラボン群全体における急性肺障害 TEAE の発現割合は 0.5%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では報告されなかった．24 週時点以降に新たに発現した急性肺障害 TEAE はなかった.

長期経口エダラボン群の日本人集団では，急性肺障害 TEAE は報告されなかった.

以上より，急性肺障害において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.7.2.1.12.5）.

2.5.5.6.3.6.6　横紋筋融解症（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，横紋筋融解症／ミオパチーSMQ（狭域）に基づき，ALS の通常の進行を除く横紋筋融解症 TEAE を解析した.

長期安全性評価集団のいずれの投与群でも横紋筋融解症 TEAE は報告されず，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上で懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.7.2.1.12.6）.

2.5.5.6.3.6.7　ショック・アナフィラキシー（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，アナフィラキシー反応 SMQ（狭域）及び過敏症 PT，薬物過敏症 PT に基づき，ALS の通常の進行を除くショック・アナフィラキシーTEAE を解析した.

長期経口エダラボン群全体におけるショック・アナフィラキシーTEAE の発現はなく，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 0.8%であった.

以上より，ショック・アナフィラキシーにおいて，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上で懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.7.2.1.12.7）.

2.5.5.6.3.6.8　神経線維変性（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，感覚異常 NEC HLT 及び振動検査 PT，振動検査異常 PT，神経毒性 PT，神経変性 PT，神経変性障害 PT に基づき，ALS の通常の進行を除く神経線維変性 TEAE を解析した.

長期経口エダラボン群全体における神経線維変性 TEAE の発現割合は 1.1%であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群では 0.8%であった.

長期経口エダラボン群全体で報告された神経線維変性 TEAE は，神経痛 1 名及び下肢静止

不能症候群 1 名であり，いずれの事象も治験責任医師により，非重篤，治験薬と関連なしと評価された．

長期経口エダラボン群の日本人集団では，神経線維変性 TEAE は報告されなかった．

以上より，神経線維変性において，長期経口エダラボン群全体及び日本人集団に長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.7.2.1.12.8）．

2.5.5.6.4　臨床検査値の評価（長期安全性評価集団）

臨床検査値の解析において，臨床的に意味のある異常と考える血液学的検査（2.7.4.7.2.3.4），LFT（2.7.4.7.2.3.2），腎機能検査（2.7.4.7.2.3.3）又は尿検査（2.7.4.7.2.3.5）の解析において長期安全性への懸念は認められなかった．血液生化学検査について，CK における臨床的に意味のある異常値の発現割合は，長期経口エダラボン群全体で 14.0%（23/185 名）であり，安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群（0.8%）と比較して高い頻度で認められた．CK における臨床的に意味のある異常値が発現された 23 名のうち，ULN の 5 倍以上の異常値が認められたのは 11 名であり，ULN の 10 倍以上の異常値が認められたのは 1 名であったが，いずれもベースラインより臨床上問題となる増加は認められなかった（2.7.4.7.2.3.1）．

長期経口エダラボン群日本人集団と長期経口エダラボン群全体との比較において，経口エダラボンに長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

長期経口エダラボン群全体と MCI186-19 試験の比較においても，経口エダラボンに長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった．

2.5.5.6.5　バイタルサイン及び 12 誘導心電図（長期安全性評価集団）

既承認薬の 3 試験ではバイタルサインのデータは収集していなかったため，統合解析に含めなかったが，MT-1186-A01 試験で収集したデータで評価した結果，データは安定しており，バイタルサインに特筆すべき傾向は認められなかった（2.7.4.7.3.1）．

既承認薬の 3 試験では ECG は収集しなかったため，統合解析に含めなかった．MT-1186-A01 試験で収集した 12 誘導 ECG に関して特筆すべき傾向は認められなかった（2.7.4.7.3.2）．12 誘導 ECG に関連する TEAE として心筋梗塞の ECG 所見（2 名，1.1%）及び心室肥大の ECG 所見（1 名，0.5%）が報告されたが，24 週以降に新たに発現した TEAE は心筋梗塞の ECG 所見（1 名）であった．これらの TEAE はすべて無症候性の ECG 所見であり，既往歴又は併存する TEAE による影響が考えられた．

2.5.5.6.6　コロンビア自殺評価スケール（C-SSRS）（長期安全性評価集団）

既承認薬の 3 試験では C-SSRS のデータは収集しなかったため，統合解析に含めなかったが，MT-1186-A01 試験では C-SSRS を用いて自殺傾向を評価した．MT-1186-A01 試験で実施した C-SSRS による評価では，自殺念慮又は自殺行為に特筆すべき傾向は認められなかった

（2.7.4.7.3.4）.

2.5.5.6.7　感覚検査（しびれ感，ふらつき及び振動覚）（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団において，しびれ感，ふらつきのデータ並びに振動覚の評価で特筆すべき傾向は認められなかった（2.7.4.7.3.5）.

2.5.5.7　特別な患者集団及び状況下における長期安全性

2.5.5.7.1　内因性要因（長期安全性評価集団）

長期経口エダラボン群全体で報告された TEAE の発現割合に関して，年齢群別又は性別で安全性統合解析集団 2 の長期静注エダラボン群と比較したところ，臨床的に意味のある差は認められなかった（2.7.4.7.4.1）.

2.5.5.7.2　外因性要因（長期安全性評価集団）

長期安全性評価集団では，外因性要因の解析は実施しなかった（2.7.4.7.4.2）.

2.5.5.7.3　胃瘻患者への投与（長期安全性評価集団）

MT-1186-A01 試験では，治験薬投与の 2 日目以降に，病勢進行に伴う場合に限って，経口投与から PEG/RIG 投与への切り替えを可能とした．1 日以上 PEG/RIG 投与を受けた被験者（PEG/RIG 投与サブグループ）は 6 名であり，経口投与のみを受けた被験者は 179 名であった.

PEG/RIG 投与サブグループにおいて，PEG/RIG 投与下で発現した TEAE（ALS の通常の進行を含む）は，筋萎縮性側索硬化症，誤嚥，呼吸困難及び嚥下障害が各 1 名であり，すべての事象は ALS の通常の進行に伴う事象と評価され，治験薬と因果関係はないと評価された.

以上により，PEG/RIG 投与による長期安全性上懸念される新たなシグナルは認められなかった（2.7.4.7.4.3）.

2.5.5.7.4　過量投与（長期安全性評価集団）

ALS 患者に対する臨床試験及び ALS に対する市販後の使用経験において，過量投与の症例は報告されていない.

また，MT-1186-A01 試験では，服薬率が 120%を超えた場合を本項目に該当する過量投与と評価した．長期経口エダラボン群全体で偶発的過量投与及び過量投与の TEAE が報告されたが，いずれの事象も 120%以上の投与ではなかったため，本項目に該当する過量投与の事象はなかった（2.7.4.7.4.8）.

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　治療の背景

2.5.6.1.1　疾患又は症状

ALS は，致死性の神経変性疾患であり，運動ニューロンの変性に伴い，症状が急速に進行する．運動機能障害等が生じ，ほとんどの患者で日常生活動作において支援が必要となり，その後，呼吸困難が生じ，最終的に呼吸不全に至る．生存期間の中央値は，診断から 2〜3 年（又は症状の初回発現から 3〜4 年）であることが報告されている [26), 27), 28), 29)].

2.5.6.1.2　現行の治療

既承認薬以外に，ALS の運動機能障害の進行を抑制する治療法はなく，ALS 治療薬として承認されているリルゾールは生存期間の延長は認められているが，運動機能への有効性は示されていない．

既承認薬による ALS 症状の進行抑制効果は臨床的に意義のある変化であると示された [34)]が，ALS は最終的には死亡に至る致死性の疾患であり，多くの患者は診断から 2〜3 年で死亡するため，患者及びその介護者にとって診断からの時間は限られており，非常に貴重である．既承認薬は，現行の用法及び用量に基づいて，投与期間中に頻回の点滴静注を必要とし，1 年あたりの点滴時間だけでも約 134 時間と長い．また，投与のための通院も必要になり，既承認薬による治療の頻度及び時間は，ALS 患者，介護者及び医療従事者にとって大きな負担である．更に，筋萎縮に伴い血管の確保が難しくなること，注射という侵襲があること，特に日本においては在宅治療への移行が難しく在宅治療を受けられないケースがあることなどを理由に，利便性の高い製剤の開発が望まれている．

ALS 患者における静脈内投与の負担を軽減するために，患者，介護者及び医療従事者に配慮した内用懸濁液を開発した．本剤は，自宅において数分で自己での経口投与が可能であり，かつ PEG 又は栄養チューブからの投与も可能である．また，患者にとっては，本剤の利用により，頻回の点滴静注を受けるための通院，ライン留置及び点滴のために失われる時間をなくし，自己の限りある時間を有意義に過ごす機会となる．加えて，ALS 患者は嚥下困難となることが多いため，固形の経口製剤ではない，より服用しやすい内用懸濁液としており，嚥下障害があっても経口からの服用が可能であることから，投与可能な ALS 患者の対象が広がる可能性がある．

2.5.6.2　ベネフィット

2.5.6.2.1　ラジカット静注剤と同様の ALS に対する機能障害の進行抑制効果

既承認薬は ALS 治療に対して本邦では 2015 年 6 月に承認され，市販されている．

既承認薬の検証的試験（MCI186-19 試験）において，主要評価項目であるベースラインから 24 週時点までの ALSFRS-R スコアの変化量のプラセボ群に対する群間差の LS Mean ± SE（95%CI）は 2.49 ± 0.76（0.99，3.98），p 値は 0.0013 であり，プラセボに対する統計学的に有意な有効性が検証された．この ALSFRS-R スコアにおける 2.5 ポイントの群間差はプラセボとの比較で約 33%進行を抑制させることを意味する．ALSFRS-R は，ALS における日常生活機能の程度を把握する指標として広く利用されており，バリデートされた機能障害の評価尺度である．ALSFRS-R スコアにおける 1 ポイント低下は，死亡又は気管切開のリスクを 7%増加させると報告されている [38]．別の文献では，ALSFRS-R スコアの傾きを 16.5%低下することは，4〜5 ケ月間の生存期間延長につながることが報告されている [39]．また，調査に参加した 90%の臨床医が ALSFRS-R スコアの傾きを 20%以上抑制することは臨床的に意味があると回答したことが報告されている [40]．

MCI186-19 試験で認められた効果は，1 年間の投与期間を通して持続し，ALSFRS-R だけでなく，呼吸機能（%FVC）及び患者の QoL（ALSAQ40）を含む副次的評価項目においても，一貫して良好な結果を示した．1 年間にわたる主要な ALS の臨床的イベントの検討においても，イベントまでの時間の解析でエダラボンのベネフィットが示された．

MT-1186-J03 試験において，本剤と既承認薬のエダラボン未変化体の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の LS 幾何平均値の比（90% CI）はそれぞれ 0.974（0.914, 1.038）及び 0.977（0.917，1.041）であり，既承認薬と AUC で生物学的同等性を示す PK プロファイルが得られたことから，ALS 患者に対して，本剤は既承認薬と同程度の有効性が期待される．MT-1186-A01 試験で検討した有効性の探索的評価項目である ALSFRS-R の評価においても，本剤の効果は，MCI186-19 試験の静注エダラボン群と比較して顕著な差は認められず，静注プラセボ群より優れる傾向を示した．

2.5.6.2.2　患者，介護者，医療従事者の負担軽減

既承認薬は，14 日間の点滴静注による連日投与（第 2 クール以降はそのうち 10 日間）と 14 日間の休薬を繰り返す必要があり，長期にわたる頻回な点滴静注は，患者，介護者及び医療従事者にとって，大きな負担となる．ごく一部の在宅治療可能な患者を除いて，既承認薬投与のために医療機関への通院が必要であり，ALS 患者と介護者の通院にかかる身体的及び時間的負担は計り知れない．ALS は，診断から死亡までの時間が短いことから，これらの時間を短くすることの意義は大きい．更に，注射による侵襲は，患者の身体的負担も発生する．本剤は，自己投与も可能な経口剤であることから，これらの負担軽減を可能とする．

2.5.6.2.3　治療可能な患者の拡大

ALS重症度分類1度の発症早期の患者においては，就業が優先され，通院での注射の投与を希望しない患者がいる．既承認薬による治療はメカニズムから病初期から行うことが有効か

つ重要と考えられるため，治療タイミングを逃す原因にもなり得るが，本剤は発症早期患者においても治療の選択肢となる．

病期が進行して通院が難しくなった ALS 患者に対して，日本においては在宅治療への移行が難しく既承認薬による在宅治療を受けられないケースがあり，通院が難しくなった ALS 患者の中には，既承認薬による治療を継続できない患者がいる．また，筋萎縮に伴い血管の確保が難しくなることで，既承認薬の投与が困難になるケースがある．本剤は，経口投与だけでなく，PEG 又は栄養チューブを介した投与も可能であり，これらの患者でもエダラボンによる治療の継続を可能とする．

2.5.6.2.4　患者背景を問わず用量調節不要で使用可能

本剤の特性を明らかにするために実施した一連の臨床薬理試験において，本剤の PK は，年齢，性別，人種（日本人 vs 白人），併用薬，又は病態による影響を受けないことが明らかとなり，NGT 又は留置 PEG カテーテルを介して本剤を投与しても，エダラボンの PK に影響を及ぼさないと考える．また，軽度から中等度の腎機能障害，又は肝機能障害の患者において，本剤は，用量調節の必要はなく，心臓再分極又は心機能に影響を及ぼさないことが明らかとなり，特別な集団においても用量調節することなく使用できることが確認された．

2.5.6.2.5　医療従事者の針刺し事故のリスク低減

小林らの報告[44]によれば，医療従事者の業務事故として報告された刺創，切創及び血液飛沫のうち，原因器材としては，注射針による事故が全体の 81.0%を占めている．また，医療従事者に対する血中ウイルスの曝露の危険性は，針刺し事故や血液飛沫によるものが最も高いと述べている．現在では様々な安全対策付き注射器や注射針が登場しており，医療事故低減の対策が進められているが，注射針を使用する機会そのものを減らすことが，針刺し事故低減につながると考えられる．本剤は経口剤であるため，医療従事者が注射剤を使用する機会が減少し，針刺し事故のリスクが低減すると考えられる．またその結果，医療従事者に対する血中ウイルスの曝露の危険性も低減すると考えられる．

更に，既承認薬は注射剤であり，使用後に医療廃棄物が発生するが，本剤は経口剤のため，医療機関における医療廃棄物の処理が不要となる．

2.5.6.2.6　長期投与の有効性及び安全性

MT-1186-A01 試験において，ベースラインからの 24 週時点までの ALSFRS-R スコアにおける変化量の平均値は−5.2 であり，48 週時点までの ALSFRS-R スコアにおける変化量の平均値は−9.9 であった（2.7.3.2.2.1，2.7.3.2.2.2）．図 2.7.3.2-2 で示すように視覚的にも 48 週までの結果に本剤の効果の減弱はなく，48 週までの長期での有効性が確認された．

安全性については，MT-1186-A01 試験の長期安全性評価集団の経口エダラボン群全体及び日

本人集団において，長期投与による安全性上懸念される新たなシグナルは認められず，48 週までの長期の安全性が確認された．

2.5.6.3　リスク

既承認薬に係る医薬品リスク管理計画書（RMP）[45]の「重要な特定されたリスク」である腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシー，「重要な潜在的リスク」である神経線維変性に関連する事象について，ALS 患者を対象とした長期安全性試験（MT-1186-A01 試験）では，新たに懸念となるシグナルは検出されなかった．また，既存の安全性検討事項とは異なる新たな安全性検討事項も認めなかった．既承認薬と比較した結果，本剤の忍容性は既承認薬と同様に良好なことが示された．

以上より，既承認薬及び本剤を含めたエダラボンの安全性プロファイルに変更はなく，腎機能障害（急性腎不全・ネフローゼ症候群），肝機能障害（劇症肝炎等の重篤な肝炎・肝機能障害・黄疸），血小板減少・顆粒球減少，播種性血管内凝固症候群（DIC），急性肺障害，横紋筋融解症，ショック・アナフィラキシーは「重要な特定されたリスク」，神経線維変性は「重要な潜在的リスク」のまま変更はない．

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

本剤は，ALS に対して有効性が確認された既承認薬とエダラボン未変化体の AUC で同等性が示され，C_{max} でわずかに高い PK 結果が得られたことから，既承認薬と同程度の有効性が期待でき，MT-1186-A01 試験の探索的に評価した ALSFRS-R においても，既承認薬と比べて顕著な差は確認されず，静注プラセボより良い結果を示した．また，安全性においても既承認薬と比較して，新たな懸念は認められなかった．経口投与が可能になることにより，既承認薬における患者，介護者及び医療従事者の負担を減少させ，限られた時間を患者及び家族のための有意義な時間とし，投与を希望する患者にエダラボンを届けることが可能である．

以上より，本剤は ALS 患者に対しての長期に亘りベネフィットを有する薬剤であり，リスクも既承認薬と同程度であることから，適切に管理することで ALS の病勢進展の抑制が期待できる治療法の選択肢となりうる薬剤であると考える．

2.5.7　参考文献

1) ラジカット注 30 mg 添付文書.［資料番号：5.4－1］
2) Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2011;377(9769):942-55.［資料番号：5.4－2］
3) Parakh S, Spencer DM, Halloran MA, Soo KY, Atkin JD. Redox regulation in amyotrophic lateral sclerosis. Oxid Med Cell Longev. 2013;2013:408681.［資料番号：5.4－3］
4) D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic ALS. Free Radic Biol Med. 2013;65:509-27.［資料番号：5.4－4］
5) Lee. BJ, Egi Y, van Leyen K, Lo EH, Arai K. Edaravone, a free radical scavenger, protects components of the neurovascular unit against oxidative stress in vitro. Brain Res. 2010;1307:22-7.［資料番号：5.4－5］
6) Miyamoto N, Maki T, Pham LD, Hayakawa K, Seo JH, Mandeville ET, et al. Oxidative stress interferes with white matter renewal after prolonged cerebral hypoperfusion in mice. Stroke. 2013;44(12):3516-21.［資料番号：5.4－6］
7) Louwerse ES, Weverling GJ, Bossuyt PM, Meyjes FE, de Jong JM. Randomized, double-blind, controlled trial of acetylcysteine in amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol. 1995;52(6):559-64.［資料番号：5.4－7］
8) Lange DJ, Murphy PL, Diamond B, Appel V, Lai EC, Younger DS, et al. Selegiline is ineffective in a collaborative double-blind, placebo-controlled trial for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Arch Neurol. 1998;55(1):93-6.［資料番号：5.4－8］
9) Denuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A. A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of α-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2001;2(1):9-18.［資料番号：5.4－9］
10) Graf M, Ecker D, Horowski R, Kramer B, Riederer P, Gerlach M, et al. High dose vitamin E therapy in amyotrophic lateral sclerosis as add-on therapy to riluzole: results of a placebo-controlled double-blind study. J Neural Transm (Vienna). 2005;112(5):649-60.［資料番号：5.4－10］
11) Feng S, Yang Q, Liu M, Li W, Yuan W, Zhang S, et al. Edaravone for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst Rev. 2011;7(12):CD007230.［資料番号：5.4－11］
12) Simpson EP, Henry YK, Henkel JS, Smith RG, Appel SH. Increased lipid peroxidation in sera of ALS patients: a potential biomarker of disease burden. Neurology. 2004 May 25;62(10):1758-65.［資料番号：5.4－12］
13) Mitsumoto H, Santella RM, Liu X, Bogdanov M, Zipprich J, Wu HC, et al. Oxidative stress biomarkers in sporadic ALS. Amyotroph Lateral Scler. 2008;9(3):177-83.［資料番号：5.4－13］
14) Sohmiya M, Tanaka M, Suzuki Y, Tanino Y, Okamoto K, Yamamoto Y. An increase of oxidized coenzyme Q-10 occurs in the plasma of sporadic ALS patients. J Neurol Sci. 2005;228(1):49-53.［資料番号：5.4－14］
15) Murata T, Ohtsuka C, Terayama Y. Increased mitochondrial oxidative damage in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Sci. 2008;267(1-2):66-9.［資料番号：5.4－15］
16) Beal MF, Ferrante RJ, Browne SE, Matthews RT, Kowall NW, Brown RH Jr. Increased 3-nitrotyrosine in both sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 1997;42(4):644-54.［資料番号：5.4－16］
17) Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, Murata T, Ishizaki E, Isobe C. Remarkable increase in cerebrospinal fluid 3-nitrotyrosine in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Ann Neurol. 1999;46(1):129-31.［資料番号：5.4－17］

18) Shu L, Vivekanandan-Giri A, Pennathur S, Smid BE, Aerts JM, Hollak CE, et al. Establishing 3-nitrotyrosine as a biomarker for the vasculopathy of Fabry disease. Kidney Int. 2014;86(1):58-66.［資料番号：5.4－18］
19) Fernández E, García-Moreno JM, Martín de Pablos A, Chacón J. May the evaluation of nitrosative stress through selective increase of 3-nitrotyrosine proteins other than nitroalbumin and dominant tyrosine-125/136 nitrosylation of serum α-synuclein serve for diagnosis of sporadic Parkinson's disease? Antioxid Redox Signal. 2013;19(9):912-8.［資料番号：5.4－19］
20) Tohgi H, Abe T, Yamazaki K, Murata T, Ishizaki E, Isobe C. Alterations of 3-nitrotyrosine concentration in the cerebrospinal fluid during aging and in patients with Alzheimer's disease. Neurosci Lett. 1999;269(1):52-4.［資料番号：5.4－20］
21) Ahmed N, Ahmed U, Thornalley PJ, Hager K, Fleischer G, Münch G. Protein glycation, oxidation and nitration adduct residues and free adducts of cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease and link to cognitive impairment. J Neurochem. 2005;92(2):255-63.［資料番号：5.4－21］
22) Zhao Z, Zhou H, Peng Y, Qiu CH, Sun QY, Wang F, et al. Expression and significance of plasma 3-NT and ox-LDL in patients with Alzheimer's disease. Genet Mol Res. 2014;13:8428-35.［資料番号：5.4－22］
23) EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)-revised report of an EFNS task force. Eur J Neurol. 2012;19(3):360-75.［資料番号：5.4－23］
24) 日本神経学会治療ガイドライン Ad Hoc 委員会. ALS 治療ガイドライン 2002. 臨床神経学. 2002;42(1):669-719.［資料番号：5.4－24］
25) Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, Mitsumoto H, Newman D, Sufit R, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1999;52(7):1311-23.［資料番号：5.4－25］
26) Rascovsky K, Xie S, Boller A, Han X, McCluskey L, Elman L, et al. Subscales of the ALS functional rating scale (ALSFRS-R) as determinants of survival in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Neurology. 2014;82(10): P4.094.［資料番号：5.4－26］
27) Rudnicki S, Al-Lahham T, Gundogdu B, Limaye K, Mahuwala Z, Williams H. Is worse prognosis in older ALS patients more than just a matter of years? Neurology. 2015;84(14): P6.103.［資料番号：5.4－27］
28) Jordan H, Fagliano J, Rechtman L, Lefkowitz D, Kaye W. Effects of demographic factors on survival time after a diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Neuroepidemiology. 2015;44(2):114-20.［資料番号：5.4－28］
29) Paulukonis ST, Roberts EM, Valle JP, Collins NN, English PB, Kaye WE. Survival and cause of death among a cohort of confirmed amyotrophic lateral sclerosis cases. PLoS One. 2015;10(7):e0131965.［資料番号：5.4－29］
30) Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E, et al. Prognostic factors in ALS: A critical review. Amyotroph Lateral Scler. 2009;10(5-6):310-23.［資料番号：5.4－30］
31) Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL. El Escorial revised: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000;1(5):293-9.［資料番号：5.4－31］
32) Geevasinga N, Loy CT, Menon P, de Carvalho M, Swash M, Schrooten M, et al. Awaji criteria improves the diagnostic sensitivity in amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review using individual patient data. Clin Neurophysiol 2016;127(7):2684–91.［資料番号：5.4－32］
33) リルテック錠 50 添付文書.［資料番号：5.4－33］

34) Writing Group; Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2017;16(7):505-12.［資料番号：5.4－34］
35) Davies B, Morris T. Physiological parameters in laboratory animals and humans. Pharm Res. 1993;10(7):1093-5.［資料番号：5.4－35］
36) Court MH. Interindividual variability in hepatic drug glucuronidation: studies into the role of age, sex, enzyme inducers, and genetic polymorphism using the human liver bank as a model system. Drug Metab Rev. 2010;42(1):209-24.［資料番号：5.4－36］
37) Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B, et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. J Neurol Sci. 1999;169(1-2):13-21.［資料番号：5.4－37］
38) Kaufmann P, Levy G, Thompson JL, Delbene ML, Battista V, Gordon PH, et al. The ALSFRSr predicts survival time in an ALS clinic population. Neurology. 2005;64(1):38-43.［資料番号：5.4－38］
39) Leigh PN, Swash M, Iwasaki Y, Ludolph A, Meininger V, Miller RG, et al. Amyotrophic lateral sclerosis: a consensus viewpoint on designing and implementing a clinical trial. Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2004;5(2):84-98.［資料番号：5.4－39］
40) Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, Shefner J, Cudkowicz ME. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. Amyotroph Lateral Scler. 2010;11(1-2):178-80.［資料番号：5.4－40］
41) FDA Guidance for Industry. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Developing Drug for Treatment 2019.［資料番号：5.4－41］
42) Thakore NJ, Pioro EP. Depression in ALS in a large self-reporting cohort. Neurology. 2016;86(11):1031-8.［資料番号：5.4－42］
43) Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. Dialogues Clin Neurosci. 2011;13(1):7-23.［資料番号：5.4－43］
44) 小林寛伊, 大久保憲, 青木範充, 岩本愛吉, 木戸内清, 草地信也, 他. 医療従事者における刺傷事故について－日本の多施設実態調査より－. 日環感. 1996;11(1):1-6.［資料番号：5.4－44］
45) 田辺三菱製薬株式会社 ラジカット注 30 mg/ラジカット点滴静注バッグ 30 mg に係る医薬品リスク管理計画書. 2020.［資料番号：5.4－58］